

**Ganzheitliche Risiko- und Nachhaltigkeitsbewertung von
Nanotechnologie für medizinische Anwendungen**

Dissertation

**zur Erlangung des akademischen Grades
„doctor rerum naturalium“ (Dr. rer. nat.)**

**vorgelegt dem Rat der Fakultät für Biowissenschaften
der Friedrich-Schiller- Universität Jena**

von M.Sc. Peter Weyell

geboren am 16.11.1988 in Halberstadt

“The only way to do great work is to love what you do”

Steve Jobs

In Gedenken an meinen Großvater Heinrich Bastek.

Gutachter

1. **PD Dr. Dana Kralisch: Institut für Pharmazie, Abteilung Pharmazeutische Technologie, Friedrich-Schiller-Universität Jena**
2. **Prof. Dr. Felix Schacher: Institut für Organische und Makromolekulare Chemie, Professur für nanostrukturierte Polymermaterialien, Friedrich-Schiller-Universität Jena**
3. **Prof. Dr. Guido Sonnemann: Institut für Molekulare Wissenschaften, Professur für nachhaltige Chemie und Material-Management, Université de Bordeaux**

Tag der Disputation: 15. Juni 2020

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Menschen bedanken, die mich in den fünf Jahren der Promotion begleitet, motiviert und unterstützt haben. Ein ganz besonderer Dank gilt Dana Kralisch, die das Thema an mich vergeben und mich seit dem Beginn meines ersten Forschungspraktikums in ihrer Arbeitsgruppe seit November 2013 fortwährend betreut und unterstützt hat.

Den Projektpartnern aus dem NanoBEL-Projekt danke ich sowohl für die zur Verfügung gestellten Daten als auch für viele inhaltliche Gespräche und Diskussionen. Mein Dank gilt: Dagmar Fischer, Martin Rabel, Heinz-Dieter Kurland, Cordula Grüttner, Anja Kowalski, Anne Vornberger, Rainer Quaas und Ingrid Hilger.

In der Zusammenarbeit für die bisherigen Veröffentlichung im Rahmen der Promotion danke ich weiterhin Tim Hülser vom Institut für Energie- und Umwelttechnik IUTA.

Meinem Freund Matthias Zink und meiner Schwester Dörte Weyell danke ich für die Korrekturarbeiten beim Schreiben der Dissertation.

Dem gesamten Lehrstuhlteam der pharmazeutischen Technologie danke ich für die stets angenehme Arbeitsatmosphäre, die vielen gemeinsamen Unternehmungen und die Zeit miteinander.

Meiner Familie und meinen Freunden sei zuletzt gedankt, ohne deren Rückhalt wäre ich nie soweit gekommen. Ein ganz besonderer Dank sei hier an meine Freundin Laura Voigt gerichtet, für die Geduld, Rücksicht und Motivation beim Schreiben der Arbeit.

Dem Bundesministerium für Bildung und Forschung sei für die Förderung des NanoBEL-Vorhabens 03XP0003A-H gedankt.

Inhaltsverzeichnis

Gutachter	I
Danksagung.....	II
Inhaltsverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	XI
Abkürzungs- und Formelverzeichnis	XV
Abstract.....	1
Zusammenfassung.....	2
Einleitung.....	3
Nachhaltige Entwicklung – Definition und Historie	3
Ziele und Umsetzung nachhaltiger Entwicklung.....	4
Nanotechnologie als Schlüsseltechnologie	4
Risiko- und Nachhaltigkeitsbewertung von Nanomaterialien.....	6
Risikobewertung.....	6
Nanospezifische Risikobewertung und Nanotoxikologie	9
Screening in der Risikobewertung von Nanomaterialien	10
Control Banding	10
Produktlebenszyklusanalyse (LCA).....	11
Die Wirkungsabschätzung.....	14
Die Wirkungsabschätzung von Nanomaterialien	15
Die Auswahl der funktionellen Einheit und eines Referenzproduktes	15
Safe-by-Design	15
Die Kombination der Strategien und die Mehrkriterien-Analyse	16

Risiko- und Nachhaltigkeitsbewertung in der Nanomedizin.....	18
Kontrastmittel im Nanoimaging	18
Gadolinium-Chelatkomplexe	19
Eisenoxid-Nanopartikel	20
 Problem und Zielstellung.....	 22
 Theoretische Grundlagen, Material und Methoden.....	 24
Datenerhebung	24
Die Synthese der Nanopartikel.....	25
Die nasschemische Synthese A	26
Die nasschemische Synthese B.....	26
Die Gas-Phasen-Synthese durch Laservaporisation	27
Die Charakterisierung der Nanopartikel	29
Die Anwendung als MRT-Kontrastmittel	30
Methodenentwicklung und Bewertung	31
Bildgebende Eigenschaften im MRT	33
Elementare Verunreinigungen nach ICH-Q3D	34
Produktlebenszyklusanalyse (LCA).....	35
Ziel und Zweckbestimmung	35
Die funktionelle Einheit	35
Die Wirkungsabschätzung und verwendete Methoden	37
Sachbilanz	38
Energieverbrauch Laborbetrieb und Abzug	38
Angeschlossene Gebäudebelüftungsanlage bei der Laservaporisation	39
CO₂-Lasersystem in der Gas-Phasen-Synthese	39
Ausgangsmaterialien	40
Referenzprodukt Gadovist®	45
Chemische Verarbeitung von Ausgangsstoffen, Zwischen- und Endprodukten	48
Pharmazeutische Weiterverarbeitung und Herstellung der MRT-Kontrastmittel.....	48
MRT-Behandlung.....	49
Bestimmung der Ressourcenverfügbarkeit.....	50
Technologische Reife und Arbeitssicherheit	53
Kostenanalyse	54
Mehrkriterien-Analyse (MCDA)	55

Ergebnisse in der Fallstudie über Eisenoxid-Nanopartikel.....	59
Physikochemische Charakterisierung und Materialbeschreibung	59
Magnetische und bildgebende Eigenschaften	60
Elementare Verunreinigungen	61
Hämokompatibilität	63
Stabilität und Degradation der Nanopartikel	64
Langzeitstabilität in wässriger Suspension	64
Zwischenevaluierung.....	65
Produktlebenszyklusanalyse (LCA)	67
Ökologisches Profil der Herstellungsverfahren und Hot-Spot-Analyse.....	67
Vergleich der Herstellungsverfahren	72
Umweltauswirkungen durch die Herstellung und medizinische Anwendung	75
Ressourcenverfügbarkeit von Eisen und Gadolinium	75
Technologische Reife.....	78
Arbeitssicherheit.....	80
Kostenanalyse	84
Mehrkriterien-Analyse (MCDA)	85
Diskussion	89
Konzeptumsetzung und Einordnung.....	89
Physikochemische Eigenschaften als Entscheidungskriterium und Zulassungsvoraussetzung.....	90
Die Eignungs- und Risikobewertung.....	91
Die Produktlebenszyklusanalyse.....	91
Die Analyse der Ressourcenverfügbarkeit.....	92
Technologische Reife und Arbeitssicherheit	92
Die Mehrkriterien-Analyse.....	93
Die Auswahl der Nanopartikel-Formulierungen.....	94
Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	94

Anhang 1 – Charakterisierung der NPF	96
Anhang 2 – Datenqualitätsanalyse LCA	101
Anhang 3 – Berechnung der Charakterisierungsfaktoren	107
Anhang 4 – Beschreibung der Expositionsszenarien	112
Literaturverzeichnis	XVIII
Selbstständigkeitserklärung	XXXVXXV

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Produktlebenszyklus medizinischer Nanopartikel und Expositionsrisiken.9

Abbildung 2: Risikomatrix des Stoffenmanager Nano [84] für die Auswertung eines Gesamtrisiko (Risikolevel RL 1-3) in der Arbeitssicherheit durch die Gegenüberstellung von Expositions-wahrscheinlichkeit und Gefahrenpotenzial im Umgang mit Nanomaterialien. 11

Abbildung 3: Aufbau und Anwendungsfelder der Produktlebenszyklusanalyse (LCA) [55]. 12

Abbildung 4: Schematische Darstellung eines allgemeinen Produkt- und Prozesssystems zur Beschreibung eines Produktlebenszyklus (orientiert sich an [90]). 13

Abbildung 5: Zuordnung von Elementarflüssen in Umweltwirkungskategorien. 13

Abbildung 6: Zusammengefasstes und vereinfachtes NANoREG Safe-by-Design-Konzept (orientiert sich an [109], G = Gate (Meilenstein)). 16

Abbildung 7: Schema der Laboranlage zur Gas-Phasen-Synthese von Nanomaterialien durch Laservaporisation [162]. 28

Abbildung 8: Bewertungskonzept zur Eignungsbeurteilung der Nanopartikel-Formulierungen (NPF) für die Anwendung als Kontrastmittel. (PDE = permitted daily exposure, SBF = simulated body fluid, ALF = artificial lysosomal fluid) 32

Abbildung 9: Prozesssystem für die vergleichende Produktlebenszyklusanalyse (LCA). (NPF = Nanopartikel-Formulierung, PEG = Polyethylenglykol, TAA = Tris (2-aminoethyl)amin, DMF = N,N-Dimethylformamid) 36

Abbildung 10: Synthese von Gadobutrol (Gadovist®) [202] und vorgelagerte Bereitstellung der Ausgangsmaterialien Cyclen und 4,4-Dimethyl-3.5.8-trioxabicyclo[5.1.0]-octan. 47

Abbildung 11: Zweites MCDA-Modell zur Auswertung der Nanopartikel-Formulierungen (NPF). Eine unterschiedliche Deutung der Argumente für oder gegen die NPF wurde durch die Befragung der Projektpartner I-X und deren unterschiedlicher Perspektive (H = Herstellung, C = Physikochemische und biologisch toxikologische

Charakterisierung, P = Zulassung als Arzneimittel, B = Bewertung, K = Klinische Anwendung) mit berücksichtigt.....	58
Abbildung 12: Zwischenevaluierung der Nanopartikel-Formulierungen nach der Eignungs- und Risiko-bewertung.	66
Abbildung 13: Ökologisches Profil der Nanopartikel-Formulierung NPF 1. (AP = Acidification potential, GWP = Global warming potential, EP = Eutrophication potential, POCP = Photochemical ozone creation potential, ODP = Ozone depletion potential, ETP = Ecotoxicity potential, HTP = Human toxicity potential)	67
Abbildung 14: Ökologisches Profil der Synthese von Nanopartikel-Formulierung NPF 4. (AP = Acidification potential, GWP = Global warming potential, EP = Eutrophication potential, POCP = Photochemical ozone creation potential, ODP = Ozone depletion potential, ETP = Ecotoxicity potential, HTP = Human toxicity potential)	68
Abbildung 15: Ökologisches Profil der Synthese von Nanopartikel-Formulierung NPF 6. (AP = Acidification potential, GWP = Global warming potential, EP = Eutrophication potential, POCP = Photochemical ozone creation potential, ODP = Ozone depletion potential, ETP = Ecotoxicity potential, HTP = Human toxicity potential)	69
Abbildung 16: Ökologisches Profil der Synthese von Nanopartikel-Formulierung NPF 9. (AP = Acidification potential, GWP = Global warming potential, EP = Eutrophication potential, POCP = Photochemical ozone creation potential, ODP = Ozone depletion potential, ETP = Ecotoxicity potential, HTP = Human toxicity potential)	69
Abbildung 17: Ökologisches Profil der Synthese von Nanopartikel-Formulierung NPF 9. (AP = Acidification potential, GWP = Global warming potential, EP = Eutrophication potential, POCP = Photochemical ozone creation potential, ODP = Ozone depletion potential, ETP = Ecotoxicity potential, HTP = Human toxicity potential)	70
Abbildung 18: Ökologisches Profil der Synthese von Nanopartikel-Formulierung NPF 9. (AP = Acidification potential, GWP = Global warming potential, EP = Eutrophication potential, POCP = Photochemical ozone creation potential, ODP = Ozone depletion potential, ETP = Ecotoxicity potential, HTP = Human toxicity potential)	70
Abbildung 19: Global warming potential (GWP) der Dextran-Fermentation.....	71

Abbildung 20: Ökologisches Profil der Gas-Phasen-Synthese von Nanopartikel-Formulierung NPF 13 durch Laservaporisation (LAVA). (AP = Acidification potential, GWP = Global warming potential, EP = Eutrophication potential, POCP = Photochemical ozone creation potential, ODP = Ozone depletion potential, ETP = Ecotoxicity potential, HTP = Human toxicity potential)	71
Abbildung 21: Prozessoptimierung des LAVA-Verfahrens zur Synthese von NPF 13. Global warming potential (GWP) für funktionelle Einheit (FU) von 15 µmol Fe / kg Körpergewicht (81 mg) für eine Person mit einem Gewicht von 70 kg.	72
Abbildung 22: Global warming potential GWP in der Synthese von Gadovist® (Gadobutrol) bezogen auf eine funktionelle Einheit (FU) von 0,1 mmol Gd / kg Körpergewicht für eine Person von 70 kg.....	73
Abbildung 23: Vergleich in den potenziellen Umweltauswirkungen der Herstellungsverfahren der Nanopartikel-Formulierungen (NPF) gegenüber der Synthese von Gadoliniumchelatkomplex Gadobutrol (Gadovist®). (Funktionelle Einheit FU = Dosis / kg Körpergewicht).	74
Abbildung 24: Global warming potential (GWP) im Vergleich zwischen der Synthese der Nanopartikel-Formulierungen (NPF) und der medizinischen Anwendung in der MRT-Diagnostik. (Funktionelle Einheit NPF = 15 µmol Fe/kg Körpergewicht / Funktionelle Einheit Gadovist = 0,1 mmol Gd / kg Körpergewicht für eine Person mit einem Körpergewicht von 70 kg).	75
Abbildung 25: Abiotischer Ressourcenverbrauch für Eisen und Gadolinium bezogen auf eine funktionelle Einheit FU einer verabreichten Dosis der Kontrastmittel von Gadovist (0,1 mmol Gd/kg Körpergewicht) und den Nanopartikel-Formulierungen (15 µmol Fe/kg Körpergewicht).....	76
Abbildung 26: Sozioökonomische Risiken in der Ressourcenverfügbarkeit für Eisen und Gadolinium bezogen auf eine verabreichte Dosis der Kontrastmittel von Gadovist (0,1 mmol Gd/kg Körpergewicht) und den Nanopartikel-Formulierungen (15 µmol Fe/kg Körpergewicht).....	77
Abbildung 27: Relativer Anteil der unterschiedlichen Sozioökonomische Risiken in der Ressourcenverfügbarkeit von Eisen und Gadolinium.	77

Abbildung 28: Synthese von Nanopartikeln mittels Mikroreaktionstechnik [245].	78
Abbildung 29: Geschlossener Produktionsbereich zur Gas-Phasen-Synthese von Nanomaterialien [256].	79
Abbildung 30: Prozessschemata zur Herstellung der Nanopartikel-Formulierungen (NPF). (PEG = Polyethylenglykol, QK = Qualitätskontrolle)	82
Abbildung 31: Aseptische Abfüllsysteme (A) offen, (B) geschlossen in einer Glove-Box [258].	83
Abbildung 32: Herstellungskosten der Nanopartikel-Formulierungen (NPF).	85
Abbildung 33: Vergleich der Nanopartikel-Formulierungen in den Einzelkategorien der Mehrkriterien – Analyse in den magnetischen und bildgebenden Eigenschaften (A), elementare Verunreinigen (B), Hämkompatibilität (C), Stabilität und Degradation in physiologisch relevanten Medien (D), Umweltauswirkungen und Ressourcenverfügbarkeit entlang des Produktlebenszyklus (E), der Technologischen Reife der Herstellungsverfahren, Arbeitssicherheit bei der Herstellung und Herstellungskosten (F).	87
Abbildung 34: Präferenz der Nanopartikel-Formulierungen (NPF) in der Mehrkriterienanalyse. Eine unterschiedliche Deutung der Argumente für oder gegen die NPF wurde durch die Befragung der Projektpartner und deren unterschiedlicher Perspektive mitberücksichtigt. Sensitivitätsanalyse in Szenario A und B indem die Gewichtung der Partner in zwei Varianten in das Bewertungsmodell übertragen wurde.	88

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die Ziele nachhaltiger Entwicklung der Agenda 2030 der Vereinten Nationen [8].	4
Tabelle 2: Schlüsseltechnologien [16].	5
Tabelle 3: Konzepte für eine verantwortungsvolle Entwicklung von Nanomaterialien bzw. Nanotechnologie-basierten Produkten.	7
Tabelle 4: Übersicht von Präparaten auf Basis von magnetischen Eisenoxid-Nanopartikeln mit Eigenschaften zur Verbesserung in der bildgebenden Diagnostik [154]. (KG = Körpergewicht, GIT = Gastrointestinaltrakt, MRT = Magnetresonanztomographie, FDA = Food and Drug Administration, IDE = Investigational Device Exemption)	20
Tabelle 5: Übersicht über Experteninterviews und die Gesprächsinhalte zur Datenerhebung. (AG = Arbeitsgruppe)	24
Tabelle 6: Übersicht der Nanopartikel-Formulierungen (NPF). (PEI = Polyethylenimin, PEG = Polyethylenglykol)	25
Tabelle 7: Angaben für die Massen- und Energiebilanz zur nasschemischen Synthese A für NPF 1.	26
Tabelle 8: Angaben für die Massen- und Energiebilanz zur nasschemischen Synthese B für NPF 11. (PEG = Polyethylenglykol, EDC = 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid, TAA = Tris (2- aminoethyl)amin)	27
Tabelle 9: Massen- und Energiebilanz zur Gas-Phasen-Synthese durch Laserverporisation von NPF 12 über das CoLAVA-Verfahren.	29
Tabelle 10: Physikochemische und biologisch-toxikologische Charakterisierung der Nanopartikel-Formulierungen (NPF). Methoden und untersuchte Eigenschaften der NPF. (BPS = Bathophenanthrolin-Disulfonsäure, ALF = artificial lysosomal fluid, SBF = simulated body fluid)	30

Tabelle 11: Elementare Verunreinigungen, welche bei vorsätzlichem oder keinem vorsätzlichen Eintrag während der Herstellung nach Abhängigkeit der Applikation des Arzneimittels bestimmt werden müssen.	34
Tabelle 12: Funktionelle Einheit (FU) in der Produktlebenszyklusanalyse (LCA). (NPF = Nanopartikel-Formulierung, KG = Körpergewicht)	37
Tabelle 13: Wirkungsabschätzungsmethoden zur Bewertung der jeweiligen Umweltwirkungskategorie sowie zugehörige Umweltwirkungsindikatoren (Midpoint). 37	
Tabelle 14: Jährlicher Energieverbrauch für fünf Laborbereiche an britischen Universitäten [178].	39
Tabelle 15: Energieverbrauch im Laborbetrieb und bei den Arbeiten zur nasschemischen Synthese.....	39
Tabelle 16: Energieverbrauch des Kühlsystems und der Lasersysteme im Scale-up der Gas-Phasen-Synthese.	40
Tabelle 17: Zusammensetzung des Mediums für die Fermentation von 70 g Dextran (orientiert an [188]).	42
Tabelle 18: Prozessanforderungen für die Fermentation von 70 g Dextran (nach [187]).	43
Tabelle 19: Datensatz zur Fermentation von 4,7 g Hefeextrakt (orientiert an [190, 191]).	43
Tabelle 20: Herstellung von Polyethylenglykol (PEG).	43
Tabelle 21: Herstellung von PEG-Dicarbonsäure.....	44
Tabelle 22: Herstellung von 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimid (EDC). ..	44
Tabelle 23: Herstellung von Tris-(2-aminoethyl)-amin (TAA).	44
Tabelle 24: Massen- und Energiebilanz zur Herstellung von 144 g Glucuronsäure.	45
Tabelle 25: Modellierung, Kommentare und Annahmen in der Synthese von Gadovist® als Referenzprodukt in der LCA.	46

Tabelle 26: Erstellter Datensatz über den Energieverbrauch, Umweltemissionen und Abwasser bei der Produktion von Chemikalien des Industriepark Gendorf [216].	48
Tabelle 27: Datensatz zur pharmazeutischen Weiterverarbeitung und Herstellung der MRT-Kontrastmittel [218].	49
Tabelle 28: Massen- und Energiebilanz für eine MRT-Behandlung von 90 min.	50
Tabelle 29: Charakterisierungsfaktoren für die Bewertung der Ressourcenverfügbarkeit nach der ESSENZ-Methode.	51
Tabelle 30: Definition der technology readiness level (TRL) [168].	53
Tabelle 31: Expositionsszenarien zur Risikobewertung in der Arbeitssicherheit eines Produktionsprozesses der Nanopartikel-Formulierungen (NPF).	55
Tabelle 32: Angaben zu den eingetragenen Daten im Bewertungsmodell für die Mehrkriterien-Analyse. Definierte Codierung von 0 bis 1. (Ms =Sättigungsmagnetisierung, R_H = Hydrodynamischer Durchmesser, NPF = Nanopartikel-Formulierung, PDE = Permitted daily exposure, KG = Körpergewicht, SBF = Simulated body fluid, ALF = Artificial lysosomal fluid, FU = Funktionelle Einheit, AP = Acidification potential, GWP = Global warming potential, EP = Eutrophication potential, POCP = Photochemical ozone creation potential, ODP = Ozone depletion potential, ETP = Ecotoxicity potential, HTP = Human toxicity potential , TRL = Technology readiness level).	56
Tabelle 33: Befragung der Projektpartner zur Relevanz der Themenbereiche in der Mehrkriterienanalyse.(H = Herstellung, C = Physikochemische und biologisch toxikologische Charakterisierung, P = Zulassung als Arzneimittel, B = Bewertung, K = Klinische Anwendung)	58
Tabelle 34: Gewichtung zur Relevanz der Themenbereiche und deren Übertragung in ein Bewertungsmodell für die Mehrkriterien-Analyse (MCDA). Sensitivitätsanalyse in Szenario A und B indem die Gewichtung von 1 bis 6 als entsprechende direct weights in zwei Varianten übertragen wurden.	58

Tabelle 35: Physikochemische Charakterisierung der Nanopartikel-Formulierungen (NPF) [164].	60
Tabelle 36: Sättigungsmagnetisierung M_s der Nanopartikelformulierungen (NPF) [164].	61
Tabelle 37: Chemische Zusammensetzung der Nanopartikel-Formulierungen (NPF)...	62
Tabelle 38: Bewertung der elementaren Verunreinigungen der Nanopartikel-Formulierungen (NPF) bei parenteraler Darreichung. (KG = Körpergewicht, PDE = <i>permitted daily exposure</i>)	63
Tabelle 39: Stabilität in simulated body fluid pH 7,4 (SBF) und Degradation in artificial lysosomal fluid pH 4,5 (ALF) [164].	64
Tabelle 40: Stabilität in Wasser über 6 Monate, hydrodynamischer Radius in nm [164].	65
Tabelle 41: Stabilität in Wasser über 6 Monate, Zeta-Potenzial mV [164].	65
Tabelle 42: Risikobewertung verschiedener Szenarien über die Arbeitssicherheit im Umgang mit den Nanopartikel-Formulierungen (NPF). (Gefahrenpotenzial: I = kein bis sehr geringes Risiko, II = geringes Risiko, III = mittleres Risiko IV = erhöhtes Risiko, V = sehr hohes Risiko / Expositionswahrscheinlichkeit: 1 = niedrig, 2 = mittel, 3 = hoch, 4 = sehr hoch / Risiko: 1 = niedrig, 2 = mittel, 3 = hoch)	84

Abkürzungs- und Formelverzeichnis

ADP	Abiotischer Ressourcenverbrauch
ALF	<i>Artificial lysosomal fluid</i>
AP	<i>Acidification potential</i>
BPS	Bathophenanthrolin-Disulfonsäure
CAV	<i>chickarea vasculosa</i>
CB	<i>Control Banding</i>
CF	Charakterisierungsfaktor
CoLAVA	Co-Laservaporisation
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
EMA	<i>European Medicine Agency</i>
EoL	<i>End of Life</i>
EP	<i>Eutrophication potential</i>
ESF	<i>European Science Foundation</i>
ETI	<i>Enabeling Trade Index</i>
ETP	<i>Ecotoxicity potential</i>
ExR	Extraktionsrate
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
Fe	Eisen
FESEM	Feldemissions-Rasterelektronenmikroskopie
FuE	Forschung und Entwicklung
FU	Funktionelle Einheit
Gd	Gadolinium
GWP	<i>Global warming potential</i>
HH	Handelshemmnisse
HHI	Hirschmann-Index
HTP	<i>Human toxicity potential</i>
IDE	<i>Investigational Device Exemption</i>
IKTS	Fraunhofer-Institut für Keramische Technologien und Systeme
ION	Eisenoxid-Nanopartikel
IPHT	Leibniz-Institut für Photonische Technologien
ISO	<i>International Organization for Standardization</i>

KG	Körpergewicht
LAVA	Laservaporisation
LDA	Laser Doppler Anemometrie
LCA	<i>Life Cycle Assessment</i> / Produktlebenszyklusanalyse
LCC	Lebenszykluskostenanalyse
m%	Massenprozent
MAK	Maximale Arbeitsplatzkonzentration
MCDA	Mehrkriterien-Analyse
MK	Minenkapazität
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
NASA	Amerikanische Luft- und Raumfahrtbehörde
NFW	Nachfragewachstum
NHS	N-Hydroxysuccinimid
NPF	Nanopartikel-Formulierung
ODP	<i>Ozone depletion potential</i>
PCS	Photonenkorrelationsspektroskopie, Dynamische Lichtstreuung
PDE	<i>Permitted daily exposure</i>
PDI	Polydispersitätsindex
PEG	Polyethylenglykol
PEI	Polyethylenimin
PME	Primärmaterialeinsatz
POCP	<i>Photochemical ozone creation potential</i>
PPI	<i>Policy Perception Index</i>
PS	Politische Stabilität
RBC	Rote Blutkörperchen (<i>red blood cells</i>)
REX	Realisierbarkeit von Explorationsvorhaben
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
RR	Recyclingrate
SB4N	SimpleBox4nano
SBF	<i>simulated body fluid</i>
SD	Standardabweichung
SLCA	<i>Social Life Cycle Assessment</i>

SR	Statische Reichweite
TAA	Tris (2-aminoethyl)amin
TEM	Transmissionselektronenmikroskopie
TRL	<i>Technology readiness level</i>
UN	Vereinte Nationen
UR	Ultimative Reserven
U.S.	Vereinigte Staaten von Amerika
VSM	<i>Vibrating Sample Magnetometry</i>
WCED	<i>World Commission on Environment and Development</i>
WGI	<i>World Governance Indicators</i>
WFI	Wasser für Injektionszwecke (sterilfiltriertes bidestilliertes Wasser)
WPMN	<i>Working Party on Manufactured Nanomaterials</i>
XRD	Röntgendiffraktometrie
XRF	Röntgenfluoreszenzanalyse
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abstract

Sustainable industrial production is one of seventeen goals of the United Nations for a sustainable development. According to this goal, optimization of product- and processes as well as technology development can bring improvements i.e. in the reduction of environmental emissions or resource and energy consumption. In this context nanotechnology has been defined as one of six key enabling technologies. However, many new nanotechnology-based products raised the public question of possible risks for humans and the environment. Several concepts and methods for risk- and sustainability assessment of nanomaterials are discussed, whereas only a few case studies in use of the concepts are known. Therefore, the present work focused on the application of the concept according to DIN CEN / TS 16937 in a case study on thirteen iron oxide nanoparticles as potential contrast agents in magnetic resonance imaging (MRI) in order to identify the most suitable formulation. The presented holistic evaluation approach was constructed in two stages and adapted in specific product related questions, which first examined the suitability and possible risks of using the nanoparticles as a contrast agent, e.g. in the magnetic properties for MRI as well as hemocompatibility. Requirements for approval were taken into consideration at the early stage of development, where the evaluation of elemental impurities according to ICH-Q3D was carried out. In an interim summary of the results, it was possible to limit the number of nanoparticles from thirteen to seven, which reduced the evaluation effort in the followed sustainability assessment. Throughout the product life cycle, the potential environmental impacts in manufacturing and MRI application were identified. Also, potential benefits in the resource availability of iron for synthesis of the nanoparticles over gadolinium as a critical resource in the production of gadolinium chelate complexes as conventional contrast agents were analysed. In a multi-criteria analysis, the different obtained results on the nanoparticles were summarized for a decision-making of the most suitable formulations, which additionally included the technological possibility for the scale-up of the synthesis methods, production costs and occupational risk assessment. A different interpretation was considered by weighting of the overall results. Finally, two of the seven remaining formulations were considered suitable for further development, coupled with future *in vivo* testing and potential clinical trials for approval.

Overall, the developed evaluation approach provides a basis for integrating aspects of sustainability besides risk assessment in early preclinical development of new medical-pharmaceutical products. Along with experiences of other case studies, guidelines and standards could be derived for holistic evaluations and especially for multi-criteria analysis in nanomedicine, the pharmaceutical sector or other sectors, bringing the concepts of risk and sustainability assessment to application.

Zusammenfassung

Eine nachhaltige industrielle Produktion ist eines von siebzehn Zielen der Vereinten Nationen im Hinblick auf eine nachhaltige Entwicklung. Demnach können durch Produkt-, Prozess- und Technologieentwicklung Optimierungspotenziale in der Reduktion von Umweltemissionen oder dem Ressourcen- und Energieverbrauch erschlossen werden. Die Nanotechnologie wurde in diesem Zusammenhang als eine von sechs Schlüsseltechnologien definiert. Bei einer Vielzahl neuer Nanotechnologie-basierter Produkte stellt sich allerdings die Frage nach möglichen Risiken für Mensch und Umwelt. Hierbei werden mehrere Konzepte und Methoden zur Risiko- und Nachhaltigkeitsbewertung von Nanomaterialien diskutiert, wobei nur wenige Fallstudien zu deren Anwendung bekannt sind. Die vorliegende Arbeit befasste sich daher mit der Anwendung des Konzeptes nach DIN CEN / TS 16937 in einer Fallstudie zur Entscheidung über dreizehn Eisenoxid-Nanopartikel als mögliche Kontrastmittel in der MRT-Diagnostik, um bestgeeignete Nanopartikel-Formulierungen zu identifizieren. Der entwickelte ganzheitliche Bewertungsansatz wurde zweistufig aufgebaut und an spezifische Fragestellungen angepasst, worin zuerst die Eignung und mögliche Risiken bei einer Anwendung der NPF als Kontrastmittel geprüft wurden, z.B. in den magnetischen und bildgebenden Eigenschaften und der Hämkompatibilität. Zusätzlich wurden Anforderungen für die Zulassung frühzeitig berücksichtigt, wo ergänzend eine Bewertung der elementaren Verunreinigungen nach ICH-Q3D durchgeführt wurde. In einer Zwischenevaluierung der Ergebnisse konnte die Anzahl der Nanopartikel von dreizehn auf sieben eingegrenzt werden, was den Bewertungsaufwand in der anschließenden Nachhaltigkeitsbewertung begrenzte. Entlang des Produktlebenszyklus konnten sowohl die potenziellen Umweltauswirkungen in der Herstellung und MRT-Anwendung als auch durch die integrierte ESSENZ-Methode mögliche Vorteile in der Ressourcenverfügbarkeit von Eisen für die Nanopartikel gegenüber Gadolinium als kritische Ressource für Gadolinium-Chelatkomplexen als herkömmliche Kontrastmittel identifiziert werden. In einer Mehrkriterien-Analyse wurde letztlich die Vielzahl der Ergebnisse zusammengeführt, was zusätzlich noch die technologische Reife für die Maßstabvergrößerung der Syntheseverfahren, Herstellungskosten und eine Risikobewertung in der Arbeitssicherheit umfasste. Dabei konnte eine unterschiedliche Deutung in der Relevanz der Argumente durch eine Wichtung der Gesamtergebnisse berücksichtigt werden. Zwei der sieben verbliebenen Formulierungen wurden als geeignet für eine Weiterentwicklung eingeschätzt, verbunden mit zukünftigen *in vivo*-Testungen und möglichen klinischen Studien für eine Zulassung.

Insgesamt bietet der Bewertungsansatz eine Grundlage um Nachhaltigkeitsaspekte in der frühzeitigen präklinischen Entwicklung neuer medizinisch-pharmazeutischer Produkte zu integrieren. Zusammen mit weiteren Fallstudien könnten Leitlinien/Standards für die ganzheitliche Bewertungen und insbesondere für die Mehrkriterien-Analyse in der Nanomedizin, den Sektor Pharmazie oder sektorübergreifend abgeleitet und definiert werden, was die Konzepte zur Risiko- und Nachhaltigkeitsbewertung von der Diskussion zur Anwendung bringt.

Einleitung

Nachhaltige Entwicklung – Definition und Historie

Es gibt keine einheitliche Definition des Begriffes der nachhaltigen Entwicklung [1]. Die am häufigsten gebrauchte Definition der nachhaltigen Entwicklung geht auf den von 1987 veröffentlichten Brundtland-Bericht *Our Common Future* als Ergebnis der von den Vereinten Nationen (UN) eingesetzten *World Commission on Environment and Development* (WCED) zurück [2]. Dabei wird eine intergenerationale Verantwortung beschrieben.

„Sustainable development is development that meets the needs of the present without compromising the ability of future generations to meet their own needs.“ [2]

Grober zeigt in einer historischen Analyse [3], dass sowohl die Idee als auch das Konzept nicht neu sind und sich in der Geschichte der Neuzeit¹ entwickelt haben. Die Ursprünge nachhaltiger Entwicklung finden sich in den Reformbestreben der Forstwirtschaft des 17. Jahrhunderts. Jean-Baptiste Colbert (Frankreich), John Evelyn (Vereinigtes Königreich) und Hanns Carl von Carlowitz (Königreich Sachsen) werden mit ihren Arbeiten und ihrem Einsatz für den Erhalt von nationalen Waldbeständen als Vorreiter eingeordnet. Grober fasst eine nachhaltige Entwicklung vor diesem historischen Hintergrund wie folgt zusammen:

“...a more responsible management of our natural resources, respecting nature and serving the basic needs of the people and of future generations.” [3]

Die Arbeiten von Du Pisani [4] gehen dagegen mehr auf die neuere und neueste Geschichte² ein. Infolge der industriellen Revolution hatte sich bedingt durch den stetigen Fortschritt das internationale mittlere Wirtschaftswachstum bis 1971 auf jährlich 5,6% erhöht (davor betrug das Wachstum von 1780 bis 1900 jährlich 2,9 – 3,7%). Die globale Bevölkerung hatte sich zudem bis 1970 mit 3,6 Milliarden Menschen verdreifacht (bis 1800 waren es 978 Millionen Menschen). Neben dem erlangten Wohlstand entwickelte sich in den 70er- und 80er-Jahren des 20. Jahrhunderts ein Bewusstsein für die Grenzen eines uneingeschränkten Wachstums durch Umweltkatastrophen (z.B. Freisetzung von Methylisocyanat in Bhopal 1984, Nuklearkatastrophe von Tschernobyl 1986) und dem Verbrauch der natürlichen Ressourcen [4, 5]. Es kam zu einem öffentlichen Diskurs über die Existenzgefahr für die Weltbevölkerung, wenn die verbleibenden Ressourcen zur Abdeckung der Lebensgrundlagen zukünftiger Generationen nicht reichen und ökologische Folgen durch die Schädigung der Umwelt und der Ökosysteme resultieren. In diesem Kontext erschien 1987 der Brundtland-Bericht [2] als eine internationale politische Reaktion. Er enthält eine Definition nachhaltiger Entwicklung im

¹ Epochengrenze beginnend um das Jahr 1500

² Epochengrenze beginnend um das Jahr 1800

21. Jahrhundert und zielt auf einen achtsamen Verbrauch von Ressourcen, dem Erhalt der Umwelt und der Ökosysteme sowie der Sicherstellung des Wohlstands und der Lebensgrundlagen für die gegenwärtige Bevölkerung und zukünftige Generationen.

Ziele und Umsetzung nachhaltiger Entwicklung

Im Zusammenhang mit dem Brundtland-Bericht [2] und der nachfolgenden UN-Konferenz über Umwelt und Entwicklung von 1992 in Rio de Janeiro wurde die nachhaltige Entwicklung als Leitbild für die globale Entwicklung im 21. Jahrhundert konzipiert und entsprechende Prinzipien [6], als auch ein Handlungsprogramm, die Agenda 21 [7], erarbeitet. Das Programm setzt sich bis in die Gegenwart fort und aktuell sind mit der Agenda 2030 siebzehn Ziele für eine nachhaltige Entwicklung definiert (Tabelle 1) [8]. Die konkrete Umsetzung liegt bei den nationalen Regierungen. In Deutschland wurde infolge der Rio-Konferenz von 1995 bis 1998 vom Bundestag die Enquete-Kommission „Schutz des Menschen und der Umwelt - Ziele und Rahmenbedingungen einer nachhaltig zukunftsverträglichen Entwicklung“ einberufen [9]. Die Kommission hat sich mit der genaueren Auslegung einer Gesellschaftspolitik und dem Leitbild einer nachhaltigen Entwicklung befasst. Sie definierte Nachhaltigkeit als ein Drei-Säulen-Modell [10] mit den Dimensionen Ökologie, Ökonomie und Soziales. Damit leistete Sie eine Vorarbeit für die Entwicklung der ersten Fassung einer Nachhaltigkeitsstrategie, welche 2002 veröffentlicht wurde [11]. In regelmäßiger Neuauflage und Aktualisierung [12] beschreibt die deutschnationale Strategie politische Umsetzungsmaßnahmen für das Erreichen der in der Agenda 2030 genannten Ziele. Dabei bezieht sie sich sowohl auf soziale und ökonomische Entwicklungen als auch auf den Umweltschutz.

Tabelle 1: Die Ziele nachhaltiger Entwicklung der Agenda 2030 der Vereinten Nationen [8].

1	Keine Armut	7	Bezahlbare und saubere Energie	13	Maßnahmen zum Klimaschutz
2	Kein Hunger	8	Menschenwürdige Arbeit und Wirtschaftswachstum	14	Leben unter Wasser
3	Gesundheit und Wohlergehen	9	Industrie, Innovation und Infrastruktur	15	Leben an Land
4	Hochwertige Bildung	10	Weniger Ungleichheiten	16	Frieden, Gerechtigkeit und starke Institutionen
5	Geschlechtergleichheit	11	Nachhaltige Städte und Gemeinden	17	Partnerschaften zur Erreichung der Ziele
6	Sauberes Wasser und Sanitäreinrichtungen	12	Nachhaltiger Konsum und Produktion		

Nanotechnologie als Schlüsseltechnologie

Das U.S. Handelsministerium formuliert verschiedene Kriterien für das UN-Ziel der nachhaltigen Produktion (Tabelle 1). Die negativen Umweltauswirkungen der wirtschaftlichen Prozesse, mit denen die Produkte hergestellt werden, müssen minimal sein und sollen Energie- und natürliche Ressourcen

einsparen. Darüber hinaus muss auch die Sicherheit von Arbeitnehmern, Verbrauchern sowie Gemeinden gewährleistet sein [13]. Demnach können durch Produkt-, Prozess- und Technologieentwicklung bestimmte Optimierungspotenziale im Bereich der Reduktion von Umweltemissionen, Abfallaufkommen sowie Ressourcen- und Energieverbrauch erreicht werden.

Forschung und Entwicklung (FuE) in neuen Technologien, wie der Nanotechnologie, bilden deshalb eine wichtige Grundlage für eine nachhaltige Entwicklung [14]. Die Europäische Kommission führte nationale Aktivitäten der Mitgliedsstaaten in der Identifizierung von neuen Technologien zusammen [15] und definierte 2009 sechs Schlüsseltechnologien (Tabelle 2), welche *„wissensintensiv und durch hohe FuE –Intensität, schnelle Innovationszyklen, hohen Kapitalaufwand und hochqualifizierte Arbeitskräfte gekennzeichnet“* sind. *„Sie ermöglichen Innovation bei Prozessen, Waren und Dienstleistungen und sind von systemischer Bedeutung für die gesamte Wirtschaft.“* [16]

Tabelle 2: Schlüsseltechnologien [16].

1	Nanotechnologie	4	Fortgeschrittene Werkstoffe
2	Mikro- und Nanoelektronik	5	Biotechnologie
3	Photonik	6	Fortgeschrittene Produktionstechniken

Auf nationaler Ebene steht die Nanotechnologie in Deutschland seit den 90er Jahren des 20. Jahrhunderts im Fokus von FuE. Nach der Identifizierung von Innovationspotenzialen und einer Technologiefolgenabschätzung [17-19] wurde am Anfang des 21. Jahrhunderts von einem möglichen Zukunftsmarkt von 1 Billion \$ ausgegangen [20]. Darin finden sich eine Vielzahl an Nanomaterialien und Nanotechnologie-basierten Produkten in verschiedenen Anwendungsfeldern [21-23], z.B. Chemie [24], Bauwesen [25], Pharmazie und Medizin [26]. Es handelt sich hierbei um Anwendungen in der Handhabung und Steuerung von Substanzen, vorwiegend im Nanomaßstab (Längenbereich von 1-100 nm), um größen- und strukturabhängige Eigenschaften und Phänomene zu nutzen, die sich von denen einzelner Atome bzw. Moleküle oder von Extrapolationen von Nicht-Nano-Formen desselben Materials unterscheiden [27].

Eine zunehmende Anzahl an Marktprodukten [28] ließ die Frage nach der Nanosicherheit aufkommen, verbunden mit einem gesteigerten Wissensbedarf zum Eintrag von Nanomaterialien in die Umwelt und die Exposition des Menschen [29, 30] und daraus resultierende Risiken [31, 32]. Die von der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) einberufene *Working Party on Manufactured Nanomaterials* (WPMN) leitet die internationale Begleitforschung in der Nanosicherheit, u.a. in den Bereichen Regulierung, Methodenentwicklung, Standardisierung, Risikobewertung und –management [33], während das EU-*Nanosafety*-Cluster [34] die europäischen und das *NanoCare* Cluster [35] die deutschen Aktivitäten koordiniert.

Negative Beispiele in der Geschichte [36], wie die FuE in der Materialanwendung von Asbest, sollen sich dadurch nicht wiederholen. Damals wurden die Risiken (kanzerogene Wirkung, Entwicklung von

Mesotheliomen) neben dem Fortschritt zu spät eingeschätzt. Die Regulierungen für einen sicheren Umgang und letztlich ein europaweites Verbot erfolgten zu spät, weshalb bei zukünftigen Innovationen eine verantwortungsvolle Entwicklung (*Responsible Research Innovation*) politisch gefordert wird [37]. Risiken sollen neben dem Beitrag zur nachhaltigen Entwicklung möglichst frühzeitig entlang von Innovationsvorhaben betrachtet werden [38-41].

Risiko- und Nachhaltigkeitsbewertung von Nanomaterialien

Die Kooperation von Environmental Defense und DuPont [42], das internationale Institut für Normung (ISO) [43] sowie die europäischen Forschungsprojekte NANoREG, NanoReg2 und ProSafe [41, 44, 45] haben Konzepte (Tabelle 3) für eine verantwortungsvolle Entwicklung in der FuE von Nanomaterialien bzw. Nanotechnologie-basierten Produkten unter Verwendung verschiedener vorausschauender Strategien veröffentlicht. Diese lassen sich nach Jantunen et al. [46] untergliedern in:

- Nanospezifische Risikobewertung
- Produktlebenszyklusanalyse
- *Safe-by-Design*

und betrachten Nachhaltigkeit sowie potenzielle Risiken für Mensch und Umwelt von Nanomaterialien bzw. Nanotechnologie-basierten Produkten. Die drei Strategien sollen nachfolgend näher erklärt werden.

Risikobewertung

In der Risikobewertung wird die Wahrscheinlichkeit betrachtet unter welchen Umständen in einer spezifischen Situation (Arbeitsschritte, Prozessabläufe, Produktanwendungen/-verwendungen) eine Gefahr entstehen könnte. Es wird sowohl die Art der Gefahr bestimmt als auch die Art des Schadens, der verursacht werden kann. Als Schaden sind negative Folgen für die menschliche Gesundheit und die Umwelt zu verstehen [47, 48]. In der Risikobewertung von Chemikalien setzt sich ein mögliches Risiko aus den physikalischen und toxischen Eigenschaften einer Substanz (das Gefährdungspotenzial) und der Expositionsmenge zusammen [49, 50].

Das Vorgehen in der Risikobewertung umfasst hierbei vier Schritte [47, 48]:

1. Problemformulierung
2. Gefährdungsbeurteilung
3. Expositionsbestimmung
4. Risikocharakterisierung

Tabelle 3: Konzepte für eine verantwortungsvolle Entwicklung von Nanomaterialien bzw. Nanotechnologie-basierten Produkten.

Konzept		Inhalte
DIN CEN / TS 16937	Leitfaden zur verantwortungsvollen Entwicklung von Nanotechnologien	3-Stufen-Konzept in der Kombination von Risikobewertung und Produktlebenszyklusanalyse: <ol style="list-style-type: none"> Beschreibung von Produkt und Anwendungszweck <ul style="list-style-type: none"> - einschließlich physikochemischer Charakterisierung des Nanomaterials Risiko-Nutzen-Analyse <ul style="list-style-type: none"> - Durchführung einer Produktlebenszyklusanalyse - Bewertung von Umweltauswirkungen und Ökotoxizität - Risikobewertung für Arbeitnehmer und Anwender (Empfehlung des Control Banding-Ansatzes) - Vergleich mit Referenz Entscheidungsfindung, über <ul style="list-style-type: none"> - Risikomanagementmaßnahmen - Prozessoptimierung - weiterführende Bewertungen (z.B. ergänzende Kosten-Nutzen-Analyse) - Abwägung von Nutzen und Risiko <p>Empfehlung von Entscheidungskriterien, Entscheidungsbäumen, Mehrkriterien-Analyse für eine erleichterte Entscheidungsfindung.</p> <p>Einbeziehung der verschiedenen Stakeholder in eine möglichst transparente Entscheidungsfindung.</p>
		Iterativer ganzheitlicher Risikomanagementprozess: <ol style="list-style-type: none"> Material- und Produktbeschreibung <ul style="list-style-type: none"> - Material- und Produkteigenschaften - Zweck, Herstellung und Anwendung - Vergleichbare Produkte / Referenz Beschreibung des Produktlebenszyklus <ul style="list-style-type: none"> - Ressourcengewinnung, Herstellung, Anwendung, Entsorgung / End of Life Physikochemische Charakterisierung Gefährdungsbeurteilung von Materialien und Produkt <ul style="list-style-type: none"> - Gefahren im Umgang und der Handhabung - Human- und Ökotoxizität - Eintrag und Verbleib in der Umwelt (Bioabbaubarkeit / Persistenz) Expositionspotenziale entlang des Produktlebenszyklus Risikocharakterisierung <ul style="list-style-type: none"> - Abwägung zwischen Gefahrenrisiken und Expositionspotenzialen entlang des Produktlebenszyklus Risikomanagementplanung Review und Entscheidungsfindung <ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung der verbleibenden Restrisiken und offener Klärungsbedarfs - Entscheidung über Umsetzung und weiteres Vorgehen - ggf. Kontrolle / Neubeurteilung der Risikocharakterisierung und des -managements in Abhängigkeit vom Stand des Wissens in FuE

(Fortsetzung Tabelle 3)

NANoREG, NanoReg2, ProSafe	Safe Innovation Approach	<p>Safe-by-Design StageGate® Innovationsmanagementprozess: Der Safe-by-Design-Ansatz meint die Identifizierung, die Reduzierung und das Management der Risiken von Nanomaterialien / Nanotechnologie-basierten Produkten bis zur Markteinführung entlang eines stufenweisen Entwicklungsprozesses.</p> <p>Hierbei:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. In frühen Phasen eines Innovationsvorhabens: <ul style="list-style-type: none"> – Beschreibung von Expositionsszenarien entlang des Produktlebenszyklus – Qualitative / Semi-quantitative Risikobewertung des Materials bzw. Produktes unter Verwendung von Control Banding-Tools – Experimentelles Screening potenzieller Risiken durch die Materialcharakterisierung in sechs Parametern: Stabilität, Löslichkeit, Akkumulierung, Genotoxizität, Immuntoxizität, Ökotoxizität – Ableitung möglicher Risikomanagementmaßnahmen 2. In fortgeschrittenen Phasen eines Innovationsvorhabens: <ul style="list-style-type: none"> - Kontrollmessungen zur Bestimmung der Expositionsmengen in den definierten Szenarien während der Prozessentwicklung und Scale-up - Umsetzung von Risikomanagementmaßnahmen - Quantitative Risikobewertung, Human- und Ökotoxizität des Materials bzw. Produktes analysieren - Lebenszyklusanalyse der Produktumweltwirkungen und Kombination mit Ergebnissen der Risikobewertung
----------------------------	--------------------------	--

In der Problemformulierung werden Ziel und Zweck der Risikobewertung festgelegt, während in der Gefährdungsbeurteilung die Substanz in ihren Eigenschaften und dem möglichen Gefahrenpotenzial (z.B. Dosis toxischer Wirkung, Dosis-Wirkungsbeziehung) charakterisiert wird. Bei der Expositionsbestimmung werden Szenarien betrachtet bei denen ein Mensch einer Exposition über unterschiedliche Aufnahmepfade (inhalativ, oral, dermal, parenteral) ausgesetzt ist und/oder es zu einem Eintrag der Substanz in die Umwelt kommt. Die akuten sowie langfristige Auswirkungen für Mensch und Umwelt sind zu ermitteln, d.h. es ist zu bestimmen welche akut toxischen Effekte auftreten und ob es zur Akkumulation der Substanz im menschlichen Körper oder in Umweltkompartimenten mit potenziellen langzeittoxischen Effekten kommt. Ebenso können Gefahrensituationen aus den physikalischen Eigenschaften von Substanzen resultieren, wie bspw. Brennbarkeit, indem es zur Substanzfreisetzung in der Nähe von Zündquellen kommt. Die Risikocharakterisierung führt die Ergebnisse aus der Gefährdungsbeurteilung und der Expositionsbestimmung zusammen und beurteilt ein mögliches Risiko.

In einem anschließenden Risikomanagementprozess [51-54] können Sicherheitsvorkehrungen getroffen werden, um das Risiko zu kontrollieren bzw. zu minimieren (z.B. Arbeiten unter dem Abzug, in einer Glove Box, im Reinraum, Verwendung von Arbeitsschutzausrüstung o.ä.). Das Risikomanagement ist ein iterativer Prozess indem durch die wiederholte Charakterisierung des verbleibenden Restrisikos Maßnahmen in ihrer Effektivität beurteilt werden.

Nanospezifische Risikobewertung und Nanotoxikologie

Die Exposition von Nanomaterialien für den Menschen sowie Einträge in die Umwelt resultieren aus der Vielzahl an Produkten in verschiedensten Anwendungsbereichen (z.B. Chemie, Bauwesen, Medizin und Pharmazie) [22]. Entlang des kompletten Produktlebenszyklus d.h. alle aufeinander folgenden und miteinander verbundenen Stufen eines Produktsystems, von der Gewinnung und Erzeugung bis zur endgültigen Beseitigung [55], kann es zu einer möglichen Freisetzung von Nanomaterial kommen, verbunden mit unklaren toxischen Folgen für Mensch und Umwelt (Abbildung 1) [56]. Nanomaterialien, die ungebunden oder eingebettet in eine flüssige oder feste Matrix vorliegen, werden mit einer in der Reihenfolge abnehmenden Expositionswahrscheinlichkeit eingeschätzt [57]. Genaue Expositionsmengen sind wenig bekannt, weshalb hierbei qualitative Einschätzungen genutzt werden, z.B. Ergebnisse von Materialflussanalysen [30].

Aus dem Wissen über die Auswirkungen von Ultrafeinstäuben konnten grundlegende Annahmen über die Toxizität von Nanomaterialien abgeleitet werden [32, 58]. Klarere Aussagen sind gegenwärtig allerdings schwer zu treffen, da es zu wenig belastbare Studien gibt [59-61]. Die Probleme liegen vor allem in einer fehlenden Standardisierung der verwendeten Methoden und des Vorgehens, womit Ergebnisse verschiedener Studien valide und vergleichbar würden. Empfehlungen für standardisierte Screening-Methoden [62] und systematische Vorgehensweisen [44, 63] werden gegenwärtig etabliert [45].



Abbildung 1: Produktlebenszyklus medizinischer Nanopartikel und Expositionsrissen.

Screening in der Risikobewertung von Nanomaterialien

Das Ziel von Screening-Verfahren ist es, die Selektion [63] und Gruppierung [64] bei einer Vielzahl an Nanomaterialien vorzunehmen. Durch Zusammenhänge zwischen verschiedenen Materialien und ihren intrinsischen Eigenschaften könnte eine aufwendige Risikobewertung jedes einzelnen Nanomaterials in Kosten, Zeitaufwand und der Anzahl an Tierversuchen reduziert werden [65-67].

Im Screening von Indikatoren, wie den physikochemischen Eigenschaften³ [32, 68, 69], der Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS)⁴ [70-72], Genotoxizität⁵ [73, 74], Inflammation⁶ [70, 75] und Hämkompatibilität⁷ [76, 77] kann eine Abschätzung der potenziellen biologisch-toxischen Wirkungsweise von Nanomaterialien erfolgen. Die Materialstabilität verbunden mit möglichen Effekten in der Interaktion mit Zellen und Geweben werden hierbei bestimmt.

Control Banding

Das *Control Banding* (CB) ist ein Ansatz in der Risikobewertung, welcher verwendet werden kann, wenn wenige Informationen über das Gefahren- und Expositionspotenzial einer Substanz bekannt sind [78-80]. Mehrere CB-Tools, wie z.B. das Schweizer Vorsorgeraster [81], das CB Nanotool [82, 83] oder der Stoffenmanager Nano [84] wurden im Bereich der Nanosicherheit entwickelt. In der Bestimmung des Gefahrenpotenzials wird dabei auf Gefahreninformationen über die Toxizität des Nanomaterials zurückgegriffen, falls diese vorhanden sind. Beim Fehlen solcher Informationen können Angaben ähnlicher, vergleichbarer Nanomaterialien oder der herkömmlichen Chemikalie (Nicht-Nanoform) verwendet werden [84, 85]. Das Expositionspotenzial wird qualitativ abgeschätzt, z.B. über Masse, Häufigkeit und Dauer im Umgang mit dem Material. Die Ergebnisse über Gefahren- und Expositionspotenzial werden bei der Auswertung in Banden einer Risikomatrix gegenübergestellt (Abbildung 2). Es ergibt sich die Abschätzung über ein potenzielles Risiko, woraus Schlussfolgerungen gezogen werden. Die CB-Tools unterscheiden sich hierbei im Anwendungszweck [86]. Das Schweizer Vorsorgeraster hat z.B. das Ziel Schlussfolgerungen zum Informationsstand und Handlungsbedarf in der Nanosicherheit entlang des gesamten Produktlebenszyklus zu treffen [81], während das CB Nanotool oder der Stoffenmanager Nano Aussagen über notwendige Risikomanagementmaßnahmen und deren Effektivität in der Arbeitssicherheit erlauben [82-84].

³ Physikochemische Eigenschaften, wie z.B. Größe, Form, Oberflächenchemie oder die chemische Zusammensetzung beeinflussen die biologisch-toxische Wirkungsweise von Nanomaterialien.

⁴ ROS sind in geringen Konzentrationen Nebenprodukte im Energiestoffwechsel. Die Exposition von Nanomaterialien kann eine erhöhte Konzentration (oxidativen Stress) mit zytotoxischer Wirkung verursachen.

⁵ Untersucht werden mögliche Veränderungen im genetischen Material durch die Interaktion mit DNA, Chromosomen oder nuklearen Proteinen.

⁶ Untersucht werden Entzündungsreaktionen mit der damit verbundenen Freisetzung von Entzündungsmediatoren, z.B. Interleukinen.

⁷ Interaktionen und Verträglichkeit mit den Bestandteilen des Blutes, z.B. Erythrozyten, Leukocyten, Plasmaproteine.

Expositionswahrscheinlichkeit	Gefahrenpotenzial				
	I	II	III	IV	V
	1	RL 1	RL 1	RL 1	RL 2
	2	RL 1	RL 1	RL 2	RL 2
	3	RL 1	RL 2	RL 2	RL 3
	4	RL 2	RL 3	RL 3	RL 3

Abbildung 2: Risikomatrix des Stoffenmanager Nano [84] für die Auswertung eines Gesamtrisikos (Risikolevel RL 1-3) in der Arbeitssicherheit durch die Gegenüberstellung von Expositionswahrscheinlichkeit und Gefahrenpotenzial im Umgang mit Nanomaterialien.

Produktlebenszyklusanalyse (LCA)

Die Lebenszyklusanalyse (*Life Cycle Assessment*, LCA) ist ein nach ISO 14040/44 [55] standardisiertes allgemeines Verfahren, das potenzielle Umweltwirkungen eines Produktsystems entlang seines Produktlebenszyklus bewertet. Neben Produkten können auch Prozesse, Technologien oder Dienstleistungen untersucht werden. Eine LCA betrachtet dabei ausschließlich ökologische Aspekte, wobei der Methodenansatz eine Erweiterung zulässt. So können ökonomische Aspekte bspw. durch eine ergänzende Lebenszykluskostenanalyse (*Life Cycle Costing*, LCC) [87] oder soziale Aspekte im *Social Life Cycle Assessment* (SLCA) [88] mit betrachtet werden. In der Untersuchung aller drei Dimensionen der Nachhaltigkeit wird dann von einer ganzheitlichen Bewertung gesprochen [55]. Ebenso können im Rahmen der LCA auch spezifische Schwerpunkte in der Bewertung gesetzt werden, wie z.B. auf Ressourcenverfügbarkeit [89].

Das Vorgehen bei einer LCA setzt sich aus vier Schritten zusammen (Abbildung 3) [55, 90]:

1. Ziel und Zweckbestimmung
2. Sachbilanz
3. Wirkungsabschätzung
4. Auswertung und Interpretation

Die Ziel- und Zweckbestimmung ist ein entscheidender Schritt in der LCA, da es den Untersuchungsrahmen, die Verwendung der Studie sowie methodisches Vorgehen genau definiert. Die Sachbilanz beschreibt detailliert den Produktlebenszyklus in einem definierten Produkt- und Prozesssystem (Abbildung 4). Für jeden Prozess⁸ werden eingehende sowie ausgehende Produkte und Zwischenprodukte, Ressourcen und Betriebsstoffe, Energie und Umweltemissionen erfasst. Diese so bezeichneten Produkt- und Elementarflüsse werden in der Wirkungsabschätzung unterschiedlichen Wirkungskategorien zugeordnet (Abbildung 5). Die Indikatoren quantifizieren die Summe aller Produkt- und Elementarflüsse, welche entlang des Produktlebenszyklus einen Beitrag zur jeweiligen Wirkungskategorie beitragen [91]. In der Auswertung und Interpretation werden die Daten vor dem Hintergrund der Ziel- und Zweckbestimmung diskutiert. Es werden die Ergebnisse und Schlussfolgerungen zusammengefasst, als auch Datenqualität und Unsicherheiten beurteilt. Die LCA ist im gesamten Vorgehen ein iterativer Prozess, die einzelnen Schritte bedingen und beeinflussen einander (Abbildung 3). So wirken sich z.B. Erkenntnisse in der Sachbilanz auf die Wirkungsabschätzung aus, können aber auch nochmal zu einer nachträglichen Anpassung in der Ziel- und Zweckbestimmung führen.

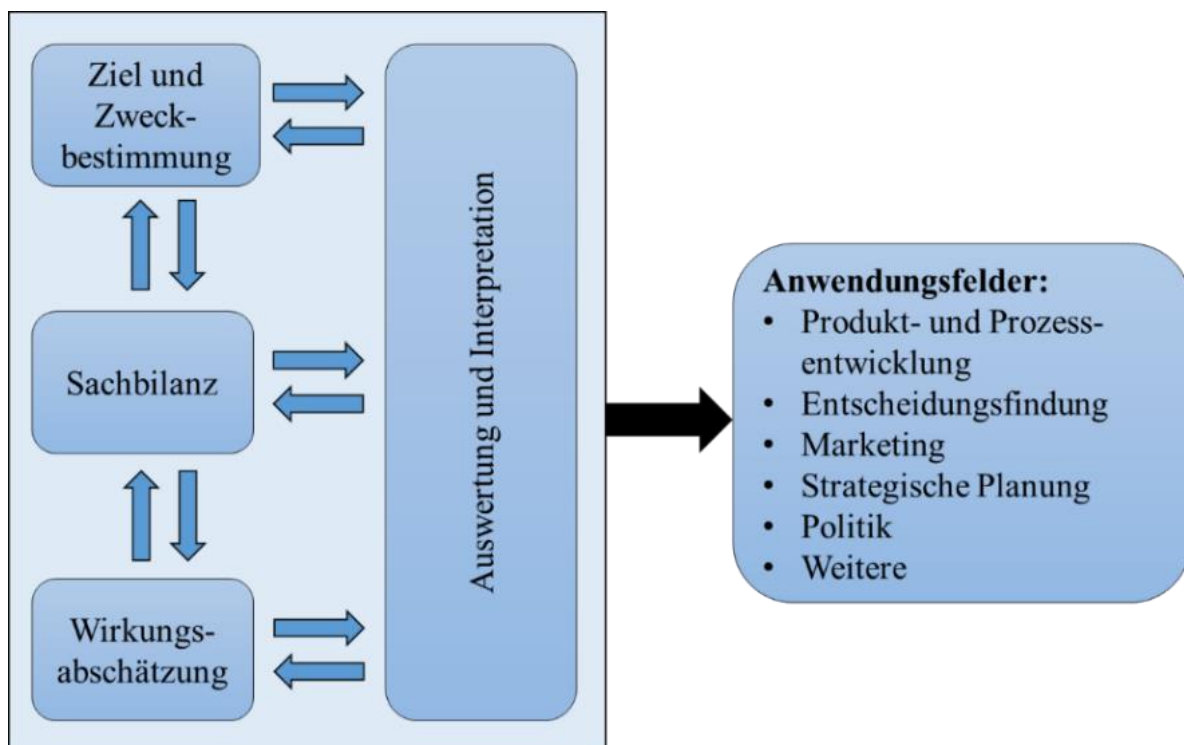


Abbildung 3: Aufbau und Anwendungsfelder der Produktlebenszyklusanalyse (LCA) [55].

⁸ Als Prozess muss nicht ausschließlich die Herstellung verstanden werden, sondern auch vorgelagerte Schritte zur Bereitstellung von Energie und Ressourcen, Transportvorgänge, Produkthanwendung oder mögliche Entsorgungs- und Recyclingschritte.

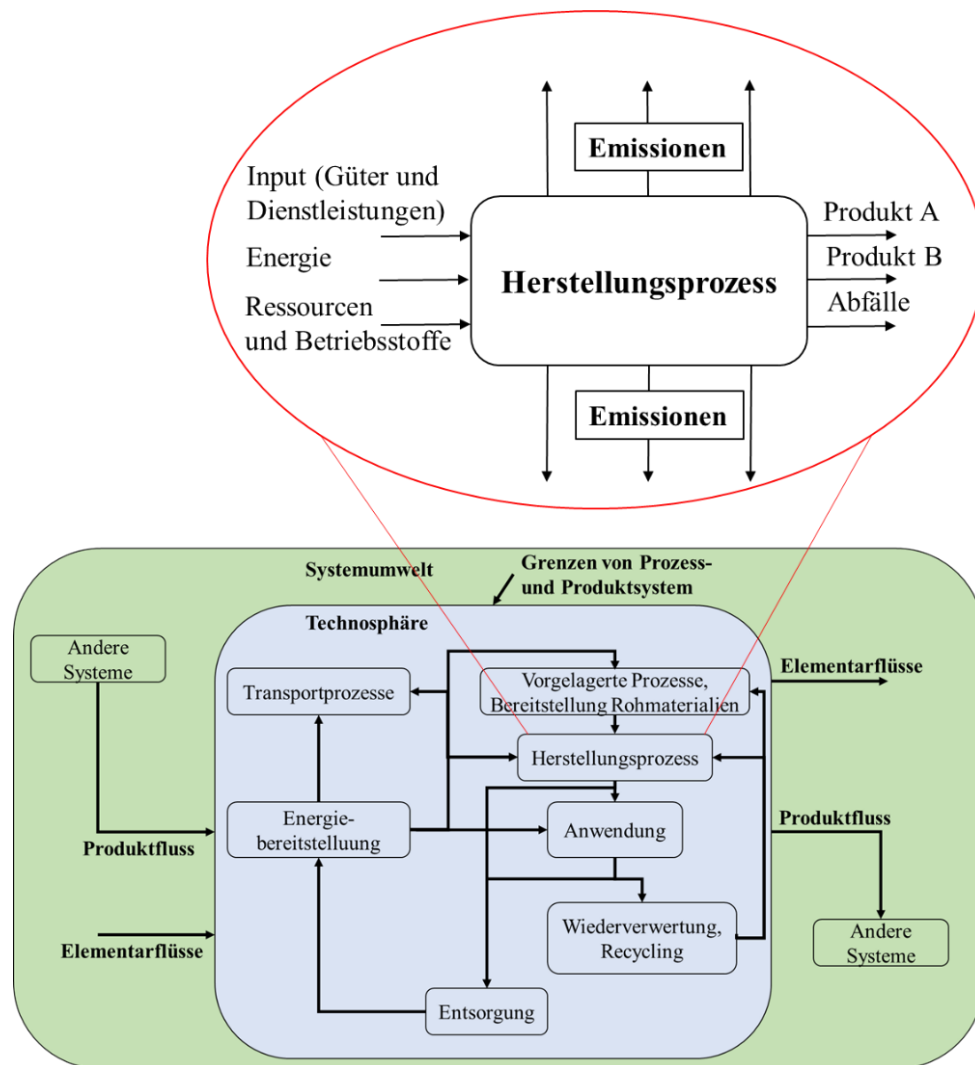


Abbildung 4: Schematische Darstellung eines allgemeinen Produkt- und Prozesssystems zur Beschreibung eines Produktlebenszyklus (orientiert sich an [90]).

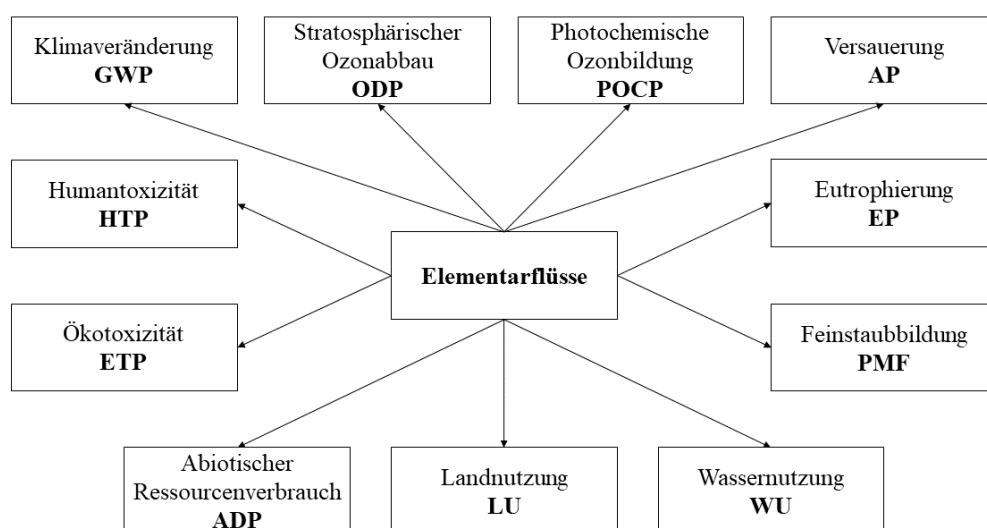


Abbildung 5: Zuordnung von Elementarflüssen in Umweltwirkungskategorien.

Die Methodik der LCA kann in verschiedenen Anwendungsfeldern verwendet werden (**Abbildung 3**, Seite 12). Im einfachsten Fall kann das ökologische Profil eines Produktes oder Prozesses erfasst werden. Daneben kann eine vergleichende Betrachtung mit einem Referenzprodukt Produktvorteile in Bezug auf Umweltverträglichkeit oder ökologische Nachhaltigkeit aufzeigen. Ebenso kann eine begleitende ganzheitliche Bewertung in FuE genutzt werden, indem z.B. verschiedene Alternativen zur Optimierung von Herstellungsprozessen in ihren ökologischen Vor- und Nachteilen gegenübergestellt werden [92]. Die Bewertung kann dabei u.a. die Entscheidungsfindung im Projektmanagement zwischen Alternativen in FuE unterstützen [93].

Die Wirkungsabschätzung

Entlang des Produktlebenszyklus kommt es zu unterschiedlichen Umweltemissionen in Form von (Produkt-)abfällen oder Abgasen sowie deren Abbau- und Zerfallsprodukte, welche in die Umweltkompartimente eingetragen werden (Abbildung 4). Die Wirkungsbeschreibung einer Substanz in einer jeweiligen Umweltwirkungskategorie erfolgt durch einen Charakterisierungsfaktor CF, welcher ein Produkt aus dem Verbleib in der Umwelt FF, der Exposition XF und dem Effekt EF einer Substanz darstellt (Gleichung 1) [91]. Der CF beschreibt dabei den Umweltwirkungsmechanismus einer Substanz für eine Umweltwirkungskategorie. Es werden dabei *Midpoint*- und *Endpoint*-Methoden unterschieden. Die *Midpoint*-Methoden betrachten in der Bewertung den Effekt einer Substanz entlang ihres Umweltwirkungsmechanismus, während die *Endpoint*-Methoden die Endauswirkungen in den so bezeichneten *area of protection* bewerten (z.B. Schaden für die menschliche Gesundheit, Schaden für das/die Ökosystem(e) oder Verbrauch/Verlust an Ressourcen).

$$CF = FF \cdot XF \cdot EF \quad (\text{Gleichung 1})$$

Der Charakterisierungsfaktor CF wird mit der Quantität Q multipliziert, welche im Verlauf eines Produktlebenszyklus in die Umwelt eingetragen wird. Damit wird der potenzielle Beitrag in der jeweiligen Umweltwirkungskategorie (*impact score* = IS) beschrieben (Gleichung 2).

$$IS_{j,i,k,l} = CF_{j,i,k,l} \cdot Q_{i,k,l} \quad (\text{Gleichung 2})$$

Die Fußnoten beschreiben:

j	Umweltwirkungskategorie	i	Elementarfluss
k	Ort, Region	l	Umweltkompartiment

Die Summe der Beiträge aller emittierten Substanzen entlang des Produktlebenszyklus wird in der Bewertung der jeweiligen Umweltwirkungskategorie zusammengefasst (Gleichung 3).

$$IS_j = \sum_i \sum_k \sum_l IS_{i,j,k,l} \quad (\text{Gleichung 3})$$

Die Wirkungsabschätzung von Nanomaterialien

Bei der Wirkungsabschätzung von Nanomaterialien besteht eine Schwierigkeit in fehlenden Charakterisierungsfaktoren CF [94]. Das Problem liegt neben unbekannten toxischen Effekten zur Bestimmung des Effektfaktors EF, in einem abweichenden Umweltverhalten gegenüber herkömmlichen chemischen Substanzen um den Verbleib in der Umwelt zu charakterisieren (Gleichung 1) [95]. Der Verbleib und die Verteilung von Nanomaterialien in der Umwelt kann z.B. nicht analog zu gelösten, chemischen Substanzen durch thermodynamische Gleichgewichtsprozesse beschrieben werden. Wenn Nanomaterialien in die Umwelt eingetragen werden, bilden sie in den entsprechenden Umweltkompartimenten kolloidale Dispersionen aus, welche thermodynamisch instabil sind [96]. Daneben bestehen weitere Unterschiede zwischen Nanomaterialien und löslichen chemischen Substanzen. So sind Atome und Moleküle von Chemikalien identisch, wohingegen hergestellte Nanomaterialien eine heterogene Zusammensetzung durch physikochemische Eigenschaften, wie Größe und Form, aufweisen können. Infolge der Unterschiede entwickelten Meesters et al. und Garner et al. nanospezifische Umweltmodelle (SimpleBox4nano [97, 98], nanoFATE [99]), welche in Studien zur Bestimmung von CF integriert werden konnten [95]. Diese beschränken sich allerdings bisher auf wenige Nanomaterialien, insbesondere Titandioxid [100-102], aber auch Silber und Kohlenstoffnanoröhren [103].

Die Auswahl der funktionellen Einheit und eines Referenzproduktes

Die funktionelle Einheit (FU) quantifiziert den Nutzen eines Produktes im Rahmen einer LCA [104] (z.B. die Massendosis eines Arzneimittels [105]). Die potenziellen Umweltauswirkungen IS_j entlang eines Produktlebenszyklus (Gleichung 3) werden durch den Bezug auf die FU in Relation zum Nutzen des Produktes und dessen Anwendung gesetzt. Dadurch werden auch Produkte aus unterschiedlichen Materialien mit gleicher Funktionalität vergleichbar. Eine vergleichende Betrachtung mit einem Referenzprodukt zeigt dabei ausschließlich ökologische Vor- und Nachteile zwischen Alternativen in Bezug auf die FU. Für die Definition eines Referenzproduktes bei der Untersuchung von Nanomaterialien wird empfohlen, ein Produkt für dieselbe Anwendung, aber ohne enthaltene Nanomaterialien zu wählen, um den spezifischen Nutzen und die möglichen Risiken durch den Einsatz von Nanotechnologie herauszustellen [103, 106].

Safe-by-Design

Die Strategie eines *Safe-by-Design* hat zum Ziel, im Produkt- und Prozessdesign [107, 108] sowie im Projektmanagement [109] möglichst frühzeitig potenzielle Risiken und Sicherheitsaspekte zu berücksichtigen. Sie soll Kosten durch die Rücknahme von Produkten [110] oder nachträgliche Risikomanagementmaßnahmen [111, 112] vorbeugen.

Durch das molekulare Design in den physikochemischen Eigenschaften können Struktur-Eigenschafts-Wirkungs-Beziehungen genutzt und eine potenzielle toxische Wirkung von Nanomaterialien vermindert werden [108].

Weiterhin kann im Prozessdesign Einfluss auf notwendige Sicherheitsmaßnahmen für Mensch und Umwelt in der Herstellung genommen werden, bspw. durch die Auswahl von Syntheseverfahren, Lösungsmitteln und Ausgangsmaterialien [108, 113, 114].

Das Projekt NANoREG hat ein begleitendes *Safe-by-Design*-Konzept für das Projektmanagement in der FuE von Nanomaterialien und Nanotechnologie-basierten Produkten entwickelt [109]. Dieses setzt sich aus einem stufenweisen *StageGate*®-Innovationsprozess nach Cooper [115] zusammen (Abbildung 6), der in den *Stages* Arbeiten in der Analyse potenzieller Risiken für Mensch und Umwelt und möglicher Risikomanagementmaßnahmen umfasst. In den *Gates* kommt es durch eine begleitende Bewertung und zu definierenden Kriterien (Meilensteine) zur Entscheidungsfindung über Ergebnisse, Produkt- und Prozessweiterentwicklung, Projektfortgang oder Projektabbruch. In der begleitenden Bewertung empfiehlt das Konzept eine Kombination von Risikobewertung und Produktlebenszyklusanalyse.

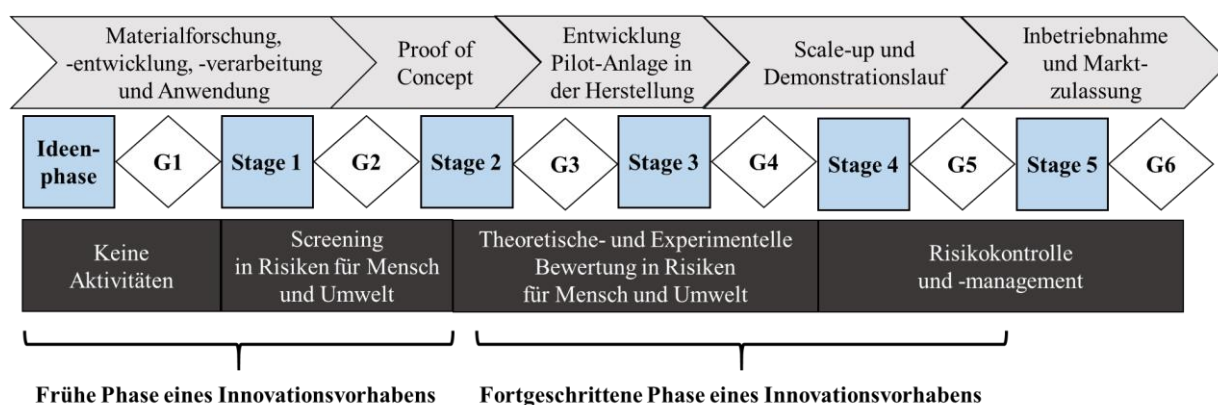


Abbildung 6: Zusammengefasstes und vereinfachtes NANoREG *Safe-by-Design*-Konzept (orientiert sich an [109], G = Gate (Meilenstein)).

Die Kombination der Strategien und die Mehrkriterien-Analyse

In den drei vorgestellten Konzepten für eine verantwortungsvolle Entwicklung (Tabelle 3, Seite 7) kommt es zur Einzelanwendung der drei Strategien nach Jantunen [46] oder deren Kombination, um die Nachhaltigkeit und mögliche Risiken für Mensch und Umwelt von Nanomaterialien bzw. Nanotechnologie-basierten Produkten zu betrachten. Alle drei Strategien haben unterschiedliche Schwerpunkte und liefern verschiedene Daten, Ergebnisse und Informationen. Das Zusammenführen wird hierbei insbesondere im Bereich der Kombination von Risikobewertung und Produktlebenszyklusanalyse diskutiert [116-118]. Einerseits gibt es verschiedene Ansätze um Risikobewertung und Produktlebenszyklusanalyse ineinander zu integrieren [118, 119] (*Life Cycle-based Risk Assessment* oder *Risk Assessment-complemented LCA*) verbunden mit der Entwicklung

entsprechender Methoden, z.B. das Schweizer Vorsorgeraster⁹ [81] oder ProScale¹⁰ [120]. Alternativ lassen sich die verschiedenen Daten, Ergebnisse und Informationen aber auch in einer Mehrkriterien-Analyse (MCDA) gegenüber stellen [117, 121]. Die MCDA bietet den Vorteil verschiedene Alternativen in unterschiedlichen zu definierenden Bewertungskriterien gleichzeitig betrachten zu können und die Meinung verschiedener Interessensvertretern durch die Wichtung von Alternativen und Bewertungskriterien zu berücksichtigen [122, 123]. In verschiedenen Anwendungsfeldern haben sich unterschiedliche Methoden der MCDA etabliert (z.B. MAUT, AHP, Promethee) [124]. Die Promethee-Methode von Brans [125] ist u.a. im Bereich der Nachhaltigkeitsbewertung verbreitet [122, 124, 126]. In der Methodik können verschiedene Alternativen (a, b, c, usw.) in ihrer Differenz d in unterschiedlichen Kriterien j gegenübergestellt werden (Gleichung 4), woraus eine Präferenz P beim jeweiligen Kriterium j von 0 (keine Präferenz bzw. Indifferenz zwischen Alternativen) bis 1 (Präferenz von einer Alternative) ermittelt wird (Gleichung 5) [125, 127, 128]. Nachfolgend ist die Methodik dabei für die Betrachtung von zwei Alternativen a und b beschrieben.

$$d_j(a, b) = g_j(a) - g_j(b) \quad (\text{Gleichung 4})$$

$g_j(x)$ Wert g in einem Kriterium j für Alternativen x mit $x = a, b$

$d_j(a, b)$ Differenz in einem Kriterium j für zwei Alternativen a,b

$$P_j(a, b) = P_j(d_j(a, b)) \begin{cases} 0 & \text{wenn } g_j(a) \leq g_j(b) \\ 1 & \text{wenn } g_j(a) > g_j(b) \end{cases} \quad (\text{Gleichung 5})$$

Die Präferenz der Alternativen in mehreren Kriterien werden in einem Präferenz-Index π zusammengefasst (Gleichung 6), welcher es ermöglicht ggf. Wichtungen in der Präferenz spezifischer Kriterien zu integrieren.

$$\pi(a, b) = \sum \omega_j \times P_j(a, b) \quad (\text{Gleichung 6})$$

ω_j Wichtung eines Kriterium j

Aus dem Präferenz-Index kann letztlich der *Net Flow* ϕ für eine Alternative bestimmt werden (Gleichung 7).

$$\phi(a) = \sum \pi(a, b) - \sum \pi(b, a) \quad (\text{Gleichung 7})$$

$\sum \pi(a, b)$ beschreibt die Summe des Präferenz-Index, wo Alternative a gegenüber b vorzuziehen ist (*positive Net Flow*), während $\sum \pi(b, a)$ die Summe des Präferenz-Index beschreibt, wo Alternative b

⁹ Methodik zur qualitativen Risikobewertung von Nanomaterialien unter Verwendung eines lebenswegbasierten *Control Banding*-Ansatzes.

¹⁰ Indikator über die Toxizität einer Substanz, Daten aus der Risikobewertung von Chemikalien nach (EG) Nr. 1907/2006 REACH werden in die Produktlebenszyklusanalyse integriert.

gegenüber a vorzuziehen wäre (*negative Net Flow*). Letztlich kann auf der Grundlage, der in der MCDA ermittelten *Net Flow's* ϕ für verschiedene Alternativen eine Empfehlung/Entscheidung der bestgeeigneten Alternative getroffen werden.

Risiko- und Nachhaltigkeitsbewertung in der Nanomedizin

Gegenwärtig etabliert sich eine ganzheitliche lebenswegbasierte Sichtweise und die Bewertung von medizinisch-pharmazeutischen Produkten unter Berücksichtigung einer nachhaltigen Entwicklung [129-131] neben der Risikobewertung. Ott et al. [132] demonstrierten die Bewertung der ökologischen Nachhaltigkeit in der Optimierung eines pharmazeutischen Produktionsprozesses, während De Soete [133] ein Nachhaltigkeitsmanagement in der Pharmazie und Debaveye et al. [134] einen Ansatz zur Integration gesundheitsökonomischer Betrachtungen untersuchte. Neuentwickelte Produkte im Bereich der Nanomedizin werden z.B. hinsichtlich ihrer Sicherheit und einer Verbesserung der medizinischen Anwendung, aber auch ihrer Kosten und der Nachhaltigkeit diskutiert [121]. Für die Entscheidungsfindung über verschiedene alternative Produkte wird dabei ein kombinierter vorausschauender Bewertungsansatz unter Verwendung einer Mehrkriterien-Analyse (MCDA) empfohlen.

Die *European Science Foundation* (ESF) definierte Nanomedizin als Wissenschaft und Technologie zur Diagnose, Behandlung und Vorbeugung von Krankheiten und (traumatischen) Verletzungen sowie der Schmerzlinderung, Erhaltung und Verbesserung der menschlichen Gesundheit unter Verwendung molekularer Werkzeuge und molekularem Wissen über den menschlichen Körper [135].

Kontrastmittel im Nanoimaging

Das Nanoimaging gehört zu einer von fünf untergeordneten Disziplinen der Nanomedizin [135]. In diesem Bereich werden magnetische Eisenoxid-Nanopartikel und ihre möglichen Vorteilen gegenüber Gadolinium-Chelatkomplexen zur Anwendung als Kontrastmittel für die Bildgebung in der Magnetresonanztomographie (MRT) diskutiert [136].

Die Bildgebung beim MRT basiert auf der magnetischen Kernresonanz von Protonen und deren Relaxationsprozessen [137]. Der Kernspin von Protonen richtet sich bei einem äußeren angelegten Magnetfeld entsprechend der Magnetisierung des Feldes aus. Nach der Absorption eines elektromagnetischen Radiofrequenzimpulses wird der Kernspin senkrecht zum äußeren Magnetfeld ausgelenkt. In der longitudinale Relaxationszeit T_1 und den transversalen Relaxationszeiten T_2 und T_2^* richtet sich der Kernspin wieder in Richtung der Magnetisierung des äußeren Magnetfeldes aus. Der Bildkontrast entsteht durch unterschiedliche Protonendichten und Relaxationszeiten von Geweben im Körper. Kontrastmittel können die Relaxationszeit verkürzen. Gadoliniumchelate haben hierbei Einfluss auf die T_1 -Relaxation, während Eisenoxid-Nanopartikel die T_2 und T_2^* -Relaxation verkürzen [136, 138].

Gadolinium-Chelatkomplexe

Wasserlösliche Gadolinium-Chelatkomplexe werden seit 1988 in der bildgebenden MRT-Diagnostik als Kontrastmittel verwendet [139]. Sie wurden seitdem als ungefährlich eingestuft, wegen dem Risiko einer nephrogenen systemischen Fibrose werden sie allerdings bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht angewendet [140]. Mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 1,5 h nach intravenöser Applikation werden die Chelate bei einer üblichen Dosis von 0,1 mmol Gd pro kg Körpergewicht nach 12-24 h ohne Biotransformationen wieder ausgeschieden. Die Komplexe zeichnen sich durch eine hohe physiologische Stabilität aus (geringe Komplexdissoziationskonstante), wodurch ein mögliches Risiko durch die Freisetzung von unkomplexierten toxischem Gadolinium reduziert wird¹¹. Gegenwärtig gibt es allerdings in der Forschung vermehrt Diskussionen der potenziellen Risiken dieser Medikamente, aufgrund der Akkumulierung im zentralen Nervensystem (ZNS) bei wiederholter Applikation [141]. Infolgedessen wurde die Zulassung von einigen Präparaten durch die *European Medicine Agency* (EMA) eingeschränkt [142].

Ebenfalls ist der weitere Verbleib von Gadolinium-Chelatkomplexen in der Umwelt bisher wenig untersucht. Etwa 180-220 t Gadolinium werden in Deutschland jährlich in der Diagnostik verwendet [139]. Nach dem Ausscheiden gelangen die Gadolinium-Chelate in das Abwasser. In den Abwasseraufbereitungsanlagen werden etwa 10% zurückgeführt. Fachinformationen der Bayer AG über das Präparat Gadovist® zeigen keine bestehenden Umweltrisiken in akuter ökotoxischer Wirkung, verweisen jedoch auf die Persistenz des Materials [143]. Bislang fehlt es an weiteren Studien, die mögliche Langzeiteffekte der Präparate ausschließen.

Daneben zählt Gadolinium als Element der Seltenen Erden zu den kritischen Ressourcen [144], welche in der Erdkruste mit einem Anteil von 10^{-3} bis 10^{-4} % [145] nur in geringen Mengen vorkommen. Diese werden aufwendig und unter hohen Umweltbelastungen aus ihren Mineralen extrahiert, wie z.B. aus Bastnäsit und Monazit [146]. Zudem ist festzustellen, dass China eine nahezu Monopolstellung im Handel mit den Seltenen Erden einnimmt [147]. Dies stellt ein sozioökonomisches Risiko dar, da Veränderungen der politischen Lage zwischen Europa und China den Handel, die Kosten und die Verfügbarkeit von Gadolinium beeinflussen können.

Insgesamt lassen die eingeschränkte/begrenzte Ressourcenverfügbarkeit, die beschriebenen Unsicherheiten des Verbleibs der Präparate in der Umwelt und die potenziellen Risiken von Schädigungen im ZNS, bei der Verwendung von Gadolinium-Chelaten am Menschen die Frage nach möglichen Alternativ-Präparaten aufkommen.

¹¹ Gadolinium hat einen vergleichbaren Ionen-Radius mit Calcium (Gd^{3+} 107,8 pm / Ca^{2+} 114 pm), weshalb es Signalwege durch die Blockade von Calcium-Kanälen inhibiert. Dies beeinträchtigt physiologische Prozesse, wie z.B. die Kontraktion von Herz- und Skelettmuskulatur.

Eisenoxid-Nanopartikel

Eisenoxid-Nanopartikel (ION) sind dadurch gekennzeichnet, dass sich mit ihrer Größe auch die magnetischen Eigenschaften verändern [148]. ION eignen sich z.B. für Anwendung in der MRT-Diagnostik von Lebertumoren [149] (Tabelle 4) oder haben Potenzial bei der Inselzelltransplantation zur Behandlung von Diabetes mellitus [150].

Mögliche Vorteile von ION bestehen in der physiologischen Degradation. Es wird angenommen, dass die NPF auf dieselbe Weise metabolisiert werden wie Eisen selbst [151], üblicherweise phagozytiert durch Makrophagen und den Organen des retikuloendothelialen Systems (hauptsächlich Leber und Milz). Der Abbau erfolgt in gelöster Form in der sauren Umgebung von Lysosomen in den Zellen. Nach dem Abbau in den Lysosomen kann das Eisen über die Proteine Ferritin und Hämosiderin, welche den Metabolismus regulieren, in den Körperreserven gespeichert oder zur Synthese von Hämoglobin und Myoglobin verwendet werden. Ein physiologischer Abbau würde zudem einen Eintrag in die Umwelt als menschliches Ausscheidungsprodukt ausschließen. Ein Nachteil von Eisenoxid-Nanopartikeln besteht allerdings in der Erzeugung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und oxidativen Stress über die Fenton-Haber-Weiß- Reaktion [68]. Dabei kann die potenzielle Toxizität durch Kern-Hülle-Strukturen und Umhüllung der ION mit anorganischen oder organischen Materialien reduziert werden [68, 152, 153].

Tabelle 4: Übersicht von Präparaten auf Basis von magnetischen Eisenoxid-Nanopartikeln mit Eigenschaften zur Verbesserung in der bildgebenden Diagnostik [154]. (KG = Körpergewicht, GIT = Gastrointestinaltrakt, MRT = Magnetresonanztomographie, FDA = Food and Drug Administration, IDE = Investigational Device Exemption)

Marktnamen	Anwendung	Dosis	Nebeneffekte, Verfügbarkeit und Zulassung
Feridex® Endorem®	Leber	15 µmol Fe / kg KG	Rückenschmerzen als Nebeneffekt bei der Verabreichung Wegen mangelnder Anwendung vom Markt genommen
Resovist® Cliavist®	Leber	10 µmol Fe / kg KG	Limitiert in Japan erhältlich
Sinerem® Combidex®	Lymphknoten		Klinische Studien abgebrochen, zeigte keine Verbesserung in der Bildgebung
VSOP C184	Angiographie	45 µmol Fe / kg KG	Keine Zulassung
Lumirem® GastroMARK®	GIT	Oral 600 – 900 mL, Darmeinlauf 300 – 600 mL (3 µmol Fe/mL)	Wegen mangelnder Anwendung vom Markt genommen
Feraheme® Rienso®	Eisenmangelanämie bei chronischer Nierenerkrankung		Präparat potenziell geeignet zur Verbesserung der MRT-Bildgebung. Für die bildgebenden Diagnostik allerdings nicht zugelassen. Aus kommerziellen Gründen vom Markt genommen.
Sienna plus®	Lymphknoten		Klasse 2a Medizinprodukt, FDA-approved IDE

Ein weiterer Vorteil von Eisen und seinen Mineralen liegt in der Ressourcenverfügbarkeit [144]. Eisen kommt in der Erdkruste zu 4,7 % vor und ist in großen Mengen auf dem internationalen Markt verfügbar [145, 155]. Wigger et al. [156] argumentierten zudem in einer qualitativen Bewertung das ION aufgrund ihres höheren magnetischen Moments für die Bildgebung effizienter sind und bei niedrigerer intravenöser Injektionsdosis verabreicht werden könnten. Durch einen niedrigeren Verbrauch in der Anwendung und einer höheren Ressourcenverfügbarkeit bietet sich ein Vorteil, um Gadolinium-Chelate durch die Verwendung von ION zu ersetzen.

Frühere Präparate, wie z.B. Feridex® oder Resovist® konnten sich allerdings nicht gegenüber den Gadolinium-Chelaten durchsetzen (Tabelle 4) [152, 154], z.T. zeigte sich bei der Anwendung keine Verbesserung in der Bildgebung oder es traten Nebeneffekte auf (z.B. Rückenschmerzen bei der intravenösen Transfusion von Feridex®), weshalb es neuer Formulierungen bedarf.

Problem und Zielstellung

Neue Produkt-, Prozess- und Technologieentwicklungen bilden eine Grundlage für eine nachhaltige Entwicklung. Die Nanotechnologie wurde in diesem Kontext als Schlüsseltechnologie definiert, mit Innovationspotenzialen in einer Vielzahl von Bereichen, wie Chemie, Pharmazie und Medizin. Allerdings sind in der Vergangenheit mit der Etablierung neuer Technologien auch mögliche Risiken für Mensch und Umwelt aufgetreten [36]. Bei einer Vielzahl neuer Nanotechnologie-basierter Produkte stellt sich daher die Frage nach deren möglichen Risiken. Es wird die Forderung nach einer verantwortungsvollen Entwicklung gestellt. Dabei sollen sowohl die Sicherheit für Mensch und Umwelt als auch die Nachhaltigkeit von neuen Produkten beurteilt werden. Für die Bewertung von Nanomaterialien wurden mehrere Konzepte und Strategien zur Kombination von Risiko- und Nachhaltigkeitsbewertung entwickelt (Tabelle 3, Seite 7), welche insbesondere auch für die Entwicklung medizinisch-pharmazeutischer Produkte diskutiert werden [121]. Neben der Diskussion der Konzepte sind allerdings nur wenige Fallstudien zu deren Anwendung bekannt [45].

Vor dem beschriebenen Hintergrund ist das Ziel der vorliegenden Arbeit ein Bewertungskonzept nach DIN CEN / TS 16937 zu erstellen und in einer Fallstudie über Eisenoxid-Nanopartikel gegenüber Gadolinium-Chelatkomplexen als parenteral verabreichte Kontrastmittel in der MRT-Diagnostik anzuwenden. Damit soll ein Beitrag geleistet werden, um von der Konzeptdiskussion zu deren Anwendung und Umsetzung in der Produktentwicklung zu gelangen.

Das Konzept dient als Grundlage, um einen Bewertungsansatz aus Risiko- und Nachhaltigkeitsbewertung für die Selektion von dreizehn Kern-Hülle Eisenoxid-Nanopartikel-Formulierungen zu entwickeln und auf diese Weise die bestgeeignete(n) Formulierung(en) zu identifizieren.

Dafür muss zunächst das allgemeine Bewertungskonzept nach DIN CEN / TS 16937 angepasst und methodisch erweitert werden, um den spezifischen Fragestellungen während der Entwicklung der Eisenoxid-Nanopartikel zu entsprechen. Anforderungen für die Zulassung als Kontrastmittel müssten frühzeitig berücksichtigt werden, wo z.B. eine Bewertung der elementaren Verunreinigungen nach ICH-Q3D ergänzend durchgeführt werden kann. Ebenso wird der mögliche Vorteil in der Ressourcenverfügbarkeit von Eisen zur Herstellung der Nanopartikel gegenüber Gadolinium als Element der Seltenen Erden zur Synthese der Gadolinium-Chelatkomplexe diskutiert, was es zu prüfen gilt. Die ESSENZ-Methode wäre hier geeignet, um die Ressourcenverfügbarkeit der Metalle Eisen und Gadolinium im Vergleich zu beurteilen.

Um den Daten- und Bewertungsaufwand bei dreizehn betrachteten Nanopartikeln in der Entwicklungsphase zu reduzieren, ist die Entwicklung eines stufenweisen Ansatzes aus Risiko- und Nachhaltigkeitsbewertung sinnvoll. In diesem werden die Nanopartikel zuerst in ihren physikalischen, chemischen und biologisch-toxikologischen Eigenschaften und möglichen Risiken zur Anwendung am Menschen beurteilt. Die Anzahl der Nanopartikel wird anschließend in einer Zwischenevaluierung eingegrenzt. Danach könnte eine Bewertung der Umweltauswirkungen entlang des Produktlebenszyklus

der Nanopartikel zur weiteren Entscheidungsfindung verwendet werden. Die Gesamtergebnisse aus Risiko- und Nachhaltigkeitsbewertung können anschließend in einer Mehrkriterien-Analyse (MCDA) gegenübergestellt werden, um die bestgeeignete(n) Nanopartikel-Formulierung(en) für die weitere Entwicklung als MRT-Kontrastmittel zu identifizieren.

Theoretische Grundlagen, Material und Methoden

Datenerhebung

Um dreizehn Nanopartikel-Formulierungen (NPF) nach DIN CEN / TS 16937 [43] in einer vergleichenden lebenswegbasierten Bewertung in ihrem Risiko-Nutzen-Verhältnis gegenüberzustellen, musste eine Datengrundlage geschaffen werden. Hierfür wurden im Rahmen des NanoBEL-Projektes mehrere Interviews mit internen Projektpartnern und externen Partnern (Nr. 1-8 in Tabelle 5) zur Datenerhebung durchgeführt. Dabei ging es sowohl um die Herstellung der NPF, deren physikochemischer und biologisch-toxikologischer Charakterisierung, als auch der Anwendung der NPF als MRT-Kontrastmittel.

Tabelle 5: Übersicht über Experteninterviews und die Gesprächsinhalte zur Datenerhebung. (AG = Arbeitsgruppe)

Nr.	Projektpartner	Gesprächsinhalte zur Datenerhebung
1	Friedrich-Schiller-Universität Jena, AG Prof. Frank A. Müller	Gas-Phasen-Synthese von Nanopartikeln, Datenerhebung für eine Massen und Energiebilanz zur Herstellung, physikochemische und magnetische Eigenschaften Nanopartikeln, Herstellungskosten
2	Micromod Partikeltechnologie GmbH	Nasschemische Synthese und Funktionalisierung der Nanopartikel, Datenerhebung für eine Massen und Energiebilanz zur Herstellung, Verkaufspreise
3	Chemicell GmbH	Nasschemische Synthese der Nanopartikel, Datenerhebung für eine Massen und Energiebilanz zur Herstellung
4	Leibniz-Institut für Photonische Technologien	Datenerhebung und Methoden zur physikochemischen Charakterisierung der Nanopartikel
5	Fraunhofer-Institut für Keramische Technologien und Systeme	Datenerhebung und Methoden zur physikochemischen Charakterisierung der Nanopartikel
6	Friedrich-Schiller-Universität Jena, AG Prof. Dagmar Fischer	Physikochemische und biologisch-toxikologische Charakterisierung der Nanopartikel, Marktpräparate an Eisenoxid-Nanopartikeln
7	Universitätsklinikum Jena, AG Prof. Ingrid Hilger	Biologisch-toxikologische Charakterisierung der Nanopartikel, magnetische und bildgebende Eigenschaften von Kontrastmitteln
8	Universitätsklinikum Jena Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie	Ablauf einer MRT-Behandlung, Aufbau eines MRT, Marktpräparate an Gadolinium-Chelaten und Eisenoxid-Nanopartikeln

Aufbauend auf den Interviews wurde im Projektverlauf ein harmonisierter Fragebogen zur Datenerhebung über die Herstellung der NPF erarbeitet, welcher Informationen zu den Syntheseverfahren für eine Massen- und Energiebilanz sowie Informationen zur Arbeitssicherheit abgefragte. Für das Zusammenführen von physikochemischen und biologisch-toxikologischen Daten wurden in einem Excel-basierten Tool Datenblätter für die Nanopartikel-Formulierungen entwickelt.

Die Synthese der Nanopartikel

Die Nanopartikel-Formulierungen (NPF) an Kern-Hülle-Eisenoxid-Nanopartikeln (Tabelle 6) mit einer Größe im Bereich von 150 nm (hydrodynamischer Durchmesser) wurden für eine potenzielle Anwendung als MRT-Kontrastmittel untersucht. Die NPF 1-11 wurden über zwei nasschemische Verfahren von der chemicell GmbH (A) (NPF 1-5) und der micromod Partikeltechnologie GmbH (B) (NPF 6-11) bereitgestellt. Die Arbeitsgruppe von Herr Prof. Müller an der Friedrich-Schiller-Universität Jena stellte dagegen die NPF 12 über eine Gas-Phasen-Synthese durch Laservaporisation her. Die NPF 13 wurde im Verlauf der Arbeit als alternative Formulierung mitbetrachtet, welche über die Gas-Phasen-Synthese durch Laservaporisation hergestellt werden kann [157].

Tabelle 6: Übersicht der Nanopartikel-Formulierungen (NPF).
(PEI = Polyethylenimin, PEG = Polyethylenglykol)

NPF	Eisenoxid-Kern	Hüllmaterial	Funktionalisierung
1	Magnetit, ≤ 10 nm	Stärke	
2	Magnetit, ≤ 10 nm	PEI (2 kDa)	
3	Magnetit, ≤ 10 nm	PEI (750 kDa)	
4	Magnetit, ≤ 10 nm	Glucuronsäure	
5	Magnetit, ≤ 10 nm	Dextran	
6	Mischphase Magnetit-Maghemit, ≤ 15 nm	Dextran	PEG-OH (PEG, 6 kDa)
7	Mischphase Magnetit-Maghemit, ≤ 15 nm	Dextran	PEG-COOH (PEG, 6 kDa)
8	Mischphase Magnetit-Maghemit, ≤ 15 nm	Dextran	PEG-NH ₂ (PEG, 6 kDa)
9	Mischphase Magnetit-Maghemit, ≤ 15 nm	Dextran	PEG-OH (PEG, 20 kDa)
10	Mischphase Magnetit-Maghemit, ≤ 15 nm	Dextran	PEG-COOH (PEG, 20 kDa)
11	Mischphase Magnetit-Maghemit, ≤ 15 nm	Dextran	PEG-NH ₂ (PEG, 20 kDa)
12	Eingeschlossene Maghemit-Sphäre	Matrix aus amorphem Siliziumdioxid	
13	Maghemit	Stärke (hypothetisch)	

Die nasschemische Synthese A

In einer thermischen Oxidation bei 100 °C wurden Eisen (III)-chlorid und Eisen (II)-chlorid unter Zugabe von äquimolaren Mengen an Natriumhydrogencarbonat zur Reaktion gebracht [158, 159]. Über die Reaktionstemperatur und die Konzentration der Eisensalze wurde die Partikelgröße der NPF gesteuert. Nach der Abtrennung von überschüssigem Salz wurden die erhaltenen Magnetit-Nanopartikel durch Chemisorption von natürlichen oder synthetischen Polymeren in wässriger Suspension stabilisiert. Eine wässrige Lösung des entsprechenden Polymers (Dextran, Glucuronsäure, Stärke, Polyethylenimin (2 kDa und 750 kDa)) wurde der Suspension hinzugegeben. Die erhaltenen Kern-Hülle-Nanopartikel NPF 1-5 (Tabelle 6) wurden anschließend über Zentrifugation isoliert. Der Rückstand wurde verworfen. Es folgten mehrere Waschschrte mit entionisiertem Wasser. Dabei wurden die Magnetit-Nanopartikel durch magnetische Separierung abgeschieden. Nach dem Verwerfen des Überstandes konnten die Nanopartikel durch Ultraschall in wässriger Lösung resuspendiert werden. Zuletzt wurde die wässrige Suspension bei 121 °C und 1 bar autoklaviert.

Alle Arbeiten zur Synthese der jeweiligen NPF 1-5 (Tabelle 6) erfolgten unter dem Abzug und dauerten jeweils zwei Stunden. Es ist die Massen- und Energiebilanz für NPF 1 beispielhaft angegeben (Tabelle 7).

Tabelle 7: Angaben für die Massen- und Energiebilanz zur nasschemischen Synthese A für NPF 1.

Input		Output	
Eisen (III)-chlorid	10,00 g	Partikelsuspension 25 mg/mL	100 mL
Eisen (II)-chlorid	3,70 g	Wässrige Abfälle	4,9 L
Natriumhydrogencarbonat	14,00 g		
Stärke **	5,00 g		
Entionisiertes Wasser	5,00 L		
Energiebedarf Synthese*	1,34 kWh		

* Mit Energiemessgeräten Dingcai TS-838 gemessen.

** Bei der Synthese der NPF 2-4 wurden ebenfalls 5 g der jeweiligen Hüllmaterialien Polyethylenimin, Glucuronsäure und Dextran verwendet.

Die nasschemische Synthese B

Magnetit-Nanopartikel wurden aus einer wässrigen Lösung von Eisen (III)-sulfat und Eisen (II)-sulfat unter basischen Bedingungen durch Zugabe von Natriumhydroxid ausgefällt. Durch die anschließende Zugabe und Chemisorption von Dextran 40 wurden Kern-Hülle-Eisenoxid-Nanopartikel in wässriger Suspension erhalten. In der weiteren Funktionalisierung der Hülle schloss sich eine Quervernetzung und Aminierung des Dextran durch Umsetzung mit Epichlorhydrin und 30% Ammoniak-Lösung an. Die Oberfläche der NPF 6-11 (Tabelle 6) wurde anschließend durch eine anteilige PEGylierung der Hülle und das Einbringen von (a) Hydroxyl-, (b) Amin- oder (c) Carboxyl-Gruppen variiert:

- (a) Reaktion mit PEG (6 kDa und 20 kDa Polyethylenglykol) über die Bildung eines NHS (N-Hydroxysuccinimid) -Ester [160] (NPF 6 und 9).

- (b) Reaktion wie in (a), allerdings wurde PEG-dicarbonsäure verwendet, welche zuerst in Gegenwart von EDC (1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimid) chemisch aktiviert wurde (NPF 7 und 10).
- (c) PEGylierung wie in (b) und anschließende Umsetzung 1:1 mit Tris-(2-aminoethyl)-amin (TAA) (NPF 8 und 11).

Nach jedem Reaktionsschritt folgte wiederholtes Waschen der Nanopartikel indem die Nanopartikel durch magnetische Separierung abgeschieden und anschließend in entionisierten Wasser resuspendiert wurden.

Alle Arbeiten zur Synthese der NPF 6-11 (Tabelle 6, Seite 25) beanspruchten jeweils 2,5 Tage. Es ist die Massen- und Energiebilanz für NPF 8 beispielhaft angegeben (Tabelle 8).

Tabelle 8: Angaben für die Massen- und Energiebilanz zur nasschemischen Synthese B für NPF 11. (PEG = Polyethylenglykol, EDC = 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid, TAA = Tris (2- aminoethyl)amin)

Input		Output	
Eisen(III)-sulfat-Hydrat	12,44 g	Partikelsuspension (25 mg/mL)	100 mL
Eisen(II)-sulfat-Heptahydrat	6,01 g		
Natriumhydroxid	30,00 g		
Dextran 40	70,00 g		
Epichlorhydrin	23,60 g		
Ammoniak 30 %	44,70 g		
PEG-Dicarbonsäure *	1,22 g		
EDC**	16,70 mg		
TAA	2,50 g		
Energieverbrauch bei der Synthese***	2,40 kWh		

* Bei der Synthese der NPF 7, 8 und 10 wurde ebenfalls PEG-Dicarbonsäure zum Aufbau der Hülle eingesetzt. Für die Synthese von NPF 6 und NPF 9 wurde dagegen PEG statt PEG-Dicarbonsäure bei der Synthese verwendet.

** Zur chemischen Aktivierung der PEG-Dicarbonsäure. In der Synthese von NPF 6 und NPF 9 nicht notwendig.

*** Mit Energiemessgeräten Dingcai TS-838 gemessen.

Die Gas-Phasen-Synthese durch Laservaporisation

Metalloxid- oder Komposit-Metalloxid-Nanopartikel können durch Laservaporisation im industriellen Maßstab hergestellt werden [161]. Das Verfahren verwendet einen CO₂-Laser, der auf die Oberfläche von keramischen Rohpulvern fokussiert wird (Abbildung 7) [162]. Die Laservaporisation eines einzelnen Metalloxids (LAVA-Verfahren) oder die Co-Laservaporisation eines homogenen Gemisches von Metalloxiden (CoLAVA-Verfahren) werden unterschieden. Durch die Absorption der fokussierten hochintensiven Laserstrahlung erwärmt sich das Rohpulver und verdampft. Dabei kommt es oberhalb des Rohpulvers zur Bildung eines Plasmas. Die Verdampfung und die Plasmaerzeugung erfolgen unter

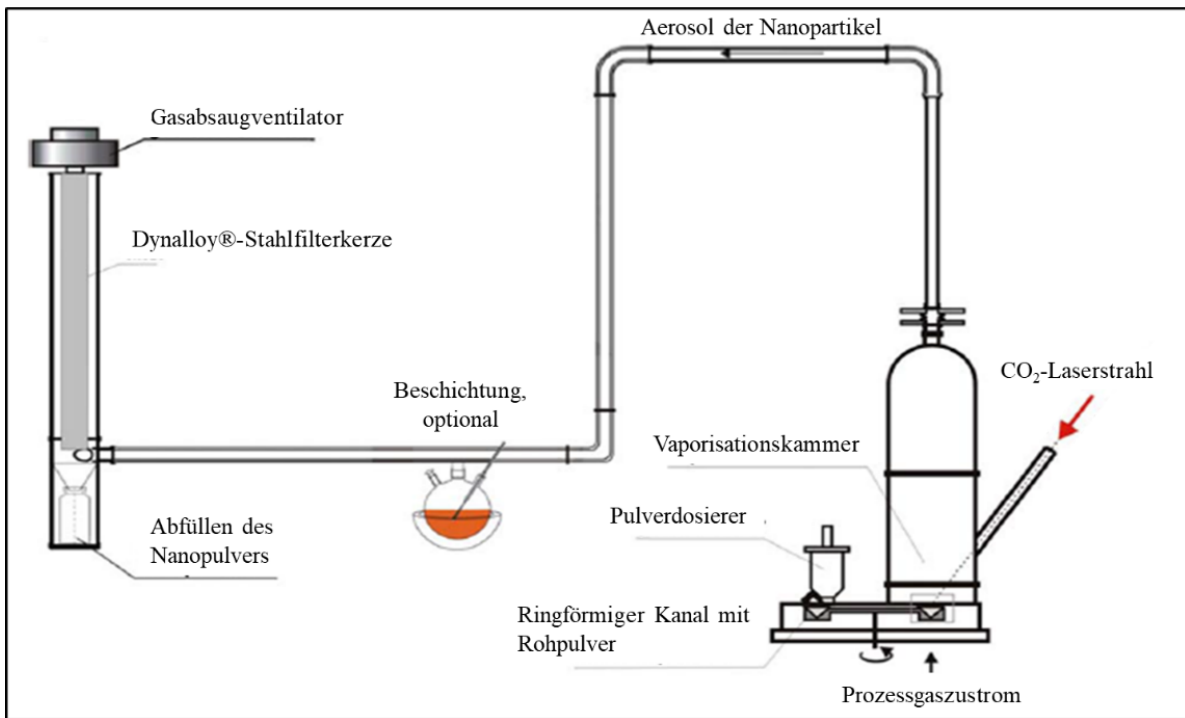


Abbildung 7: Schema der Laboranlage zur Gas-Phasen-Synthese von Nanomaterialien durch Laservaporisation [162].

Normaldruck. In der Verarbeitung von oxidischen keramischen Werkstoffen wird Luft als kontinuierlich strömendes Prozessgas verwendet. Während der Expansion im Prozessgasstrom kühlt sich der Dampf ab. Die Nanopartikel entstehen durch die Kondensation des Dampfes. Der Prozessgasstrom transportiert die entstehenden Nanopartikel in eine Filtereinheit, in der das erhaltene Nanopulver gesammelt und zuletzt abgefüllt wird. Die Laboranlage setzt sich dabei aus dem Hyfra-Kühlsystem, einem FEHA CO₂-Lasersystem SM2000E, der Vaporisationskammer und der Filtereinheit zusammen (Abbildung 7). Der Hauptteil der Vaporisationskammer besteht aus einer motorgetriebenen Drehscheibe mit einem ringförmigen Kanal entlang des Randes [162]. Während der Rotation der Scheibe verdampft das Material. Es wird hier automatisch von einem variablen Pulverdosiierer nachgefüllt, was eine kontinuierliche Prozessführung ermöglicht. Der Fokus des Laserstrahls sorgt für stabile und reproduzierbare Prozessbedingungen. Die Vaporisationskammer ist durch ein System aus hermetisch verschlossenen Glasrohren an die Filterkammer mit einer Dynalloy®-Stahlfilterkerze angeschlossen. Superparamagnetische Komposit-Metalloxid Nanopartikel (NPF 12, Tabelle 6, Seite 25), die aus einer sphärischen Matrix aus amorphem Siliziumdioxid mit Maghemit ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) -Einschlüssen bestehen, wurden aus der Gasphase unter Verwendung des CoLAVA-Verfahrens hergestellt [163]. Für die Synthese wurden 70 m% Hämatitpulver und 30 m% Quarzsand in einem Taumelmischer gemischt. Die homogene Mischung wurde mit kontinuierlicher CO₂-Laserstrahlung (FEHA CO₂-laser SM2000E, Wellenlänge 10,59 μm , Strahlungsleistung 2 kW, Fokusintensität 220 kW/cm²) vaporisiert. Insgesamt wurde ein Prozessgasstrom von 14,5 m³/h verwendet, der sich aus Druckluft (12,5 m³/h) und Argon (2 m³/h) zusammensetzte. Die ferromagnetischen Maghemit-Nanopartikel (NPF 13) wurden unter Verwendung der LAVA-Methode ausgehend von demselben Hämatit-Rohpulver und unter denselben

Prozessbedingungen hergestellt, die bereits für die Synthese der NPF 12 verwendet wurden [157]. Die Massen- und Energiebilanz der Herstellungsverfahren ist in Tabelle 9 angegeben.

Tabelle 9: Massen- und Energiebilanz zur Gas-Phasen-Synthese durch Laserverporisation von NPF 12 über das CoLAVA-Verfahren.

Input		Output	
Quarzsand*	0,75 g	Nanopulver	2,5 g
Hämatit*	1,75 g		
Argon	0,2 m ³		
Druckluft	0,4 m ³		
Lasergasmix, Anteil Helium	0,50 g		
Lasergasmix, Anteil Stickstoff	0,44 g		
Lasergasmix, Anteil Kohlenstoffdioxid	0,69 g		
Energieverbrauch Hyfra-Kühlsystem und FEHA CO ₂ -Laser SM2000E**	987 kWh		
Motorantrieb Rotationsscheibe***	0,07 kWh		
Saugmotor***	0,03 kWh		
Stahlfilterkerze ****	1,19 · 10 ⁻⁵ kg		

* Ausschließliche 2,5 g Hämatit für die Synthese von NPF 13

** Einzelmessung des Energieverbrauchs der Produktionsanlage durch die Friedrich-Schiller-Universität, Dezernat für Liegenschaften und Technik

*** Einzelmessung bei Betrieb der Produktionsanlage mit Energiemessgeräten Dingcai TS-838.

**** Hohlzylinder mit Länge 1041 mm, Innendurchmesser 83 mm, Außendurchmesser 88 mm, Wanddicke 5 mm, 2,5 kg Stahl, Lebensdauer von 1 Jahr

Die Charakterisierung der Nanopartikel

Eine vergleichende Bewertung der NPF in ihrem Risiko-Nutzen-Verhältnis als MRT-Kontrastmittel erforderte eine genaue Beschreibung des Materials und dessen Eignung (Nutzen). Dies umfasste eine einheitliche physikochemische Charakterisierung. Der Aufbau, die Struktur sowie die chemische Zusammensetzung wurden bestimmt. Ebenso wurden die magnetischen Eigenschaften für die Eignung der NPF in der diagnostischen Bildgebung charakterisiert. Eine biologisch-toxikologische Charakterisierung war erforderlich, um für die Anwendung am Menschen potenzielle Risiken bei der intravenösen Applikation der NPF zu identifizieren bzw. auszuschließen.

Für die Charakterisierung waren die Projektpartner 4-7 verantwortlich (Tabelle 5, Seite 24), welche die Ergebnisse für die vorliegende Arbeit zur Verfügung gestellt haben. Eine Übersicht der verwendeten Methoden und deren Zweck in der Charakterisierung der NPF sind in Tabelle 10 zusammengefasst. Die genauere Durchführung der Methoden ist im Anhang 1 (s. Seite 96) beschrieben.

Tabelle 10: Physikochemische und biologisch-toxikologische Charakterisierung der Nanopartikel-Formulierungen (NPF). Methoden und untersuchte Eigenschaften der NPF. (BPS = Bathophenanthrolin-Disulfonsäure, ALF = *artificial lysosomal fluid*, SBF = *simulated body fluid*)

Methoden	Charakterisierung der NPF	Referenz
Transmissionselektronen-mikroskopie (TEM)	Morphologie	
Photonenkorrelations-spektroskopie (PCS)	Partikelgröße und Stabilität in wässriger Dispersion über 6 Monate	[164]
Laser-Doppler Anemometrie (LDA)	Oberflächenladung und Stabilität von Kern und Hülle in wässriger Dispersion über 6 Monate	[164]
Röntgendiffraktometrie (XRD) und Raman-Spektroskopie	Eisenoxid-Modifikation und Kristallitgröße	
BPS-Assay	Stabilität in physiologischen Medien (ALF und SBF)	[164]
UV/Vis	Hämokompatibilität, Testung auf verursachen von Hämolyse und/oder Erythrozytenaggregation	[153]
<i>ex ovo</i> Hühnerei-Modell	Hämokompatibilität, Testung auf verursachte Lyse, Hämorrhagie, Thrombose oder Tod im Blutsystem eines Hühnerembryos	[153]
<i>Vibrating Sample Magnetometry</i> (VSM)	Magnetische Eigenschaften	[164]
Röntgenfluoreszenzanalyse (XRF)	Chemische Zusammensetzung und elementare Verunreinigungen	

Die Anwendung als MRT-Kontrastmittel

Die Nanopartikel-Formulierungen (NPF) (Tabelle 6, Seite 25) könnten als potenzielle Kontrastmittel in der MRT-Diagnostik verwendet werden. Sie könnten hier bisher übliche Gadolinium-Chelatkomplexe ersetzen, wie z.B. Gadovist® oder Dotarem®. Neue Formulierungen könnten hierbei Nachteile von Gadolinium-Chelaten überwinden (s. Seite 19).

Die Anwendung von Kontrastmitteln erfolgt insbesondere in der MRT-Diagnostik von inflammatorischen Krankheiten oder Tumoren. Der allgemeine Ablauf einer MRT-Behandlung dauert dabei bis zu 90 min. Es beginnt mit der Einlieferung des Patienten sowie der Anmeldung des MRT. Nach der Aufklärung des Patienten über die Behandlung wird ein Zugang zur Injektion des Kontrastmittels in der Ellenbeuge gelegt. Der Zugang wird mit Beginn der MRT-Messung mit einem Hochdruckinjektor zur Verabreichung des Kontrastmittels verbunden. Bevor es dann zur Injektion kommt, werden die zu untersuchenden Gewebereiche mit dem MRT nativ gemessen. Im Anschluss erfolgt die Injektion des Kontrastmittels. Eine übliche Injektionsrate ist 1,5 ml/s. Anschließend werden die zu untersuchenden Gewebereiche mittels kontrastverstärkter MRT wiederholt gemessen.

Die bisher als Kontrastmittel üblichen Gadolinium-Chelatkomplexe werden nach der Verabreichung vom Patienten innerhalb von 12-24 h wieder ausgeschieden [139].

Methodenentwicklung und Bewertung

Die Nanopartikel-Formulierungen (NPF) sollten nach DIN CEN / TS 16937 [43] in einer vergleichenden lebenswegbasierten Bewertung in ihrem Risiko-Nutzen-Verhältnis gegenübergestellt werden. Der dabei angewendete Bewertungsansatz wurde zweistufig aufgebaut (Abbildung 8). Anhand von definierten Selektionskriterien wurden zunächst die Eignung und mögliche Risiken bei einer Anwendung der NPF als Kontrastmittel geprüft. Selektionskriterium 1 waren die magnetischen Eigenschaften. Der Bildkontrast bei MRT-Messungen entsteht durch unterschiedliche Protonendichten und Relaxationszeiten der untersuchten Körpergewebe [137]. Eisenoxid-Nanopartikel können hierbei die transversale Relaxationszeit in Abhängigkeit von den magnetischen Eigenschaften verkürzen [148, 165]. Als intravenös verabreichte Kontrastmittel müssen die NPF dabei als Parenteralia fungieren, weshalb die Übereinstimmung der chemischen Zusammensetzung mit den Anforderungen an elementare Verunreinigungen in Arzneimitteln nach ICH-Q3D [166] bewertet wurde (Selektionskriterium 2). Mögliche Effekte nach der Injektion in die Blutbahn wurden durch die Analyse der Hämokompatibilität bestimmt (Selektionskriterium 3). In der Blutbahn werden die NPF über den Blutkreislauf zu Zielorganen und -geweben für die MRT-Diagnostik transportiert [151]. Hier sollten die NPF unverändert im Blutsystem vorliegen, weshalb die Stabilität in *simulated body fluid* pH 7,4 (SBF) untersucht wurde (Selektionskriterium 4). In der Literatur wird weiterhin angenommen, dass die NPF nach der Injektion auf dieselbe Weise metabolisiert werden wie Eisen [151], üblicherweise phagozytiert von Makrophagen und den Organen des retikuloendothelialen Systems, hauptsächlich Leber und Milz. Der physiologische Abbau der NPF erfolgt hierbei in gelöster Form in der sauren Umgebung von Lysosomen in Zellen. Die untersuchte Degradation in *artificial lysosomal fluid* pH 4,5 (ALF) war deswegen Selektionskriterium 5. Für Aussagen über die Haltbarkeit der Produkte vor der Anwendung wurde zuletzt die Lagerstabilität der NPF in Wasser über sechs Monate verfolgt (Selektionskriterium 6).

Nach der Eignungs- und Risikobewertung erfolgte eine Zwischenevaluierung, um die Anzahl der NPF einzugrenzen und den Daten- und Bewertungsaufwand bei dreizehn betrachteten Nanopartikeln zu reduzieren. Erfüllen die NPF die Selektionskriterien zudem nicht, kann es zu einer Reevaluierung in der Synthese kommen, um entsprechende Materialeigenschaften zu optimieren. Es wäre die Grundlage für einen iterativen Prozess im Bewertungsansatz für die Produktentwicklung.

Zur weiteren Entscheidungsfindung wurde die Nachhaltigkeit bewertet. Mögliche Umweltauswirkungen wurden entsprechend DIN CEN / TS 16937 [43] (Tabelle 3, Seite 7) entlang des Produktlebenszyklus betrachtet, welcher den jeweiligen Herstellungsprozess und die Anwendung als MRT- Kontrastmittel umfasste. Die Produktlebenszyklusanalyse wurde zudem durch die Verwendung der ESSENZ-Methode erweitert [167], um die Ressourcenverfügbarkeit von Eisen gegenüber Gadolinium als Element der Seltenen Erden für die Synthese der jeweiligen Kontrastmittel (NPF und

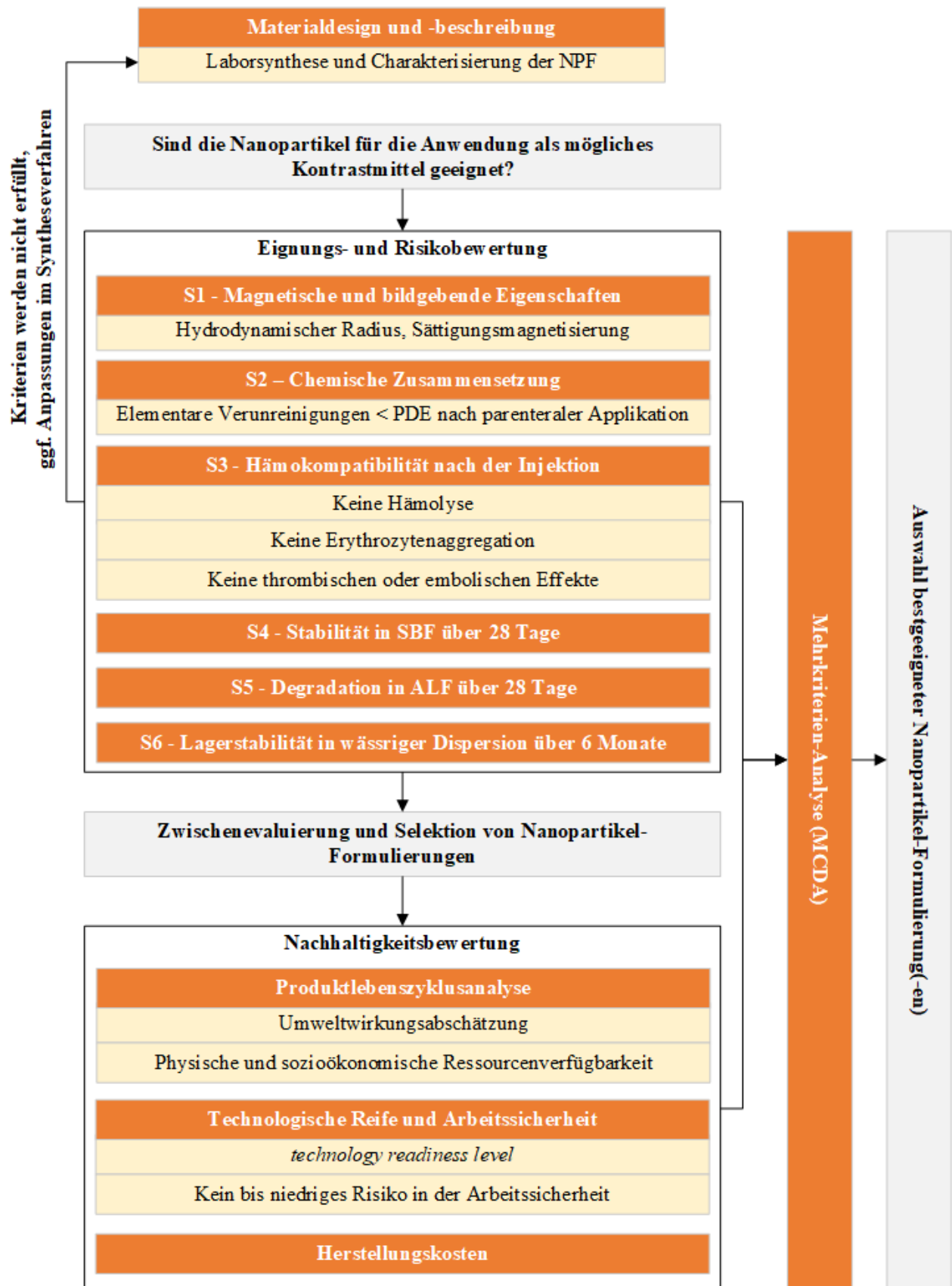


Abbildung 8: Bewertungskonzept zur Eignungsbeurteilung der Nanopartikel-Formulierungen (NPF) für die Anwendung als Kontrastmittel. (PDE = *permitted daily exposure*, SBF = *simulated body fluid*, ALF = *artificial lysosomal fluid*)

Gadolinium-Chelatkomplexe) zu analysieren. Der weltweite Bedarf an Kontrastmitteln würde auch eine mögliche Maßstabsvergrößerung der Herstellung erforderlich machen¹² [168-170], weshalb die Syntheseverfahren in ihrer technologischen Reife [171] beurteilt wurden. Neben dem Stand der Technik für eine Maßstabsvergrößerung sollten dabei auch die möglichen Risiken in der Arbeitssicherheit beim Umgang mit den Nanomaterialien berücksichtigt werden, wofür eine Bewertung unter Verwendung des Stoffenmanager Nano [84] nach dem Ansatz des *Control Banding* (Seite 9) integriert wurde. Ebenso wurden die möglichen Verkaufspreise der NPF nach der Synthese vergleichend gegenübergestellt. Die gesammelten Ergebnisse aus der Risiko- und Nachhaltigkeitsbewertung wurden anschließend in einer Mehrkriterien-Analyse evaluiert, um die bestgeeignete(n) NPF zu identifizieren (Abbildung 8). Genauere Angaben zu den durchgeführten Bewertungen der NPF in ihren magnetischen Eigenschaften (Seite 33), der elementaren Verunreinigungen (Seite 34), der möglichen Umweltauswirkungen (Seite 35), der Ressourcenverfügbarkeit (Seite 50), der technologischen Reife und Arbeitssicherheit (Seite 53), der Preis- und Kostenanalyse (Seite 54) sowie der Mehrkriterien-Analyse (Seite 55) werden nachfolgend näher beschrieben, während sich die Bestimmungen der Hämostompatibilität, der Lagerstabilität und der Stabilität in den physiologischen Medien im Anhang 1 (Seite 97) nachlesen lassen, welche durch die Projektpartner durchgeführt wurden (Tabelle 5, Seite 24).

Bildgebende Eigenschaften im MRT

Der Bildkontrast im MRT entsteht durch unterschiedliche Protonendichten und Relaxationszeiten von Geweben im Körper. Kontrastmittel können die Relaxationszeit verkürzen. Gadolinium-Chelatkomplexe haben hierbei Einfluss auf die T_1 -Relaxation (longitudinal), während Eisenoxid-Nanopartikel die T_2 und T_2^* -Relaxation (transversal) verkürzen [136, 138]. Der Beitrag der Nanopartikel zur Verkürzung der transversalen Relaxation hängt von mehreren Parametern ab (Gleichung 8) [137].

$$\frac{1}{T_2} = \frac{64 \cdot \pi}{135} \cdot \left(\frac{\mu_0 \cdot \gamma}{4 \cdot \pi} \cdot M_S \cdot L(x) \right)^2 \cdot \frac{N_A}{R_H \cdot D} \cdot [CA] \quad (\text{Gleichung 8})$$

T_2	Transversale Relaxationszeit	μ_0	Magnetische Feldkonstante
γ	Gyromagnetisches Verhältnis der Protonen	M_S	Sättigungsmagnetisierung
$L(x)$	Langevin-Funktion	N_A	Avogadro Zahl
R_H	Hydrodynamischer Radius	D	Diffusionskoeffizienten
CA	Kontrastmittelkonzentration		

¹² In Deutschland werden jährlich etwa 9,45 Millionen MRT-Untersuchungen durchgeführt. Behandlungen unter Verwendung von Kontrastmitteln haben dabei einen Anteil von 43 %. Unter der Annahme, dass der prozentuale Anteil weltweit ähnlich ist, würde dies einer Gesamtanzahl von jährlich 32,5 Millionen MRT-Untersuchungen unter Verwendung von Kontrastmitteln entsprechen. Bei einer möglichen Dosis der NPF im Bereich von 10-15 $\mu\text{mol Fe} / \text{kg Körpergewicht}$ (Tabelle 12, Seite 37) wäre ein Bedarf von 1,8 t bis 2,6 t der NPF 1-11 oder 5,0 t bis zu 7,5 t der NPF 12 bereitzustellen.

Entsprechend Gleichung 8 verkürzt sich die transversale Relaxationszeit u.a. durch eine hohe Sättigungsmagnetisierung bei einem kleinen hydrodynamischen Radius der NPF. Deshalb wurden diese zwei Kriterien als Indikatoren zur vergleichenden Bewertung der möglichen bildgebenden Eigenschaften der NPF herangezogen.

Die Sättigungsmagnetisierung wurde über *Vibrating Sample Magnetometry* (VSM) und der hydrodynamische Radius über PCS im Rahmen der Charakterisierung der NPF ermittelt. Genauere Angaben zur Durchführung finden sich in Anhang 1 (Seite 97).

Elementare Verunreinigungen nach ICH-Q3D

Da die NPF als intravenös verabreichte Kontrastmittel Anforderungen als Parenteralia erfüllen müssen, wurde die Übereinstimmung der chemischen Zusammensetzung der NPF mit den Anforderungen an elementare Verunreinigungen in Arzneimitteln nach ICH-Q3D [166] bewertet. Der Leitfaden umfasst Vorgaben für 24 Elemente (Tabelle 11), welche sich in ihrer humantoxischen Wirkung (je nach Eintragspfad oral, inhalativ, parenteral), als auch in der Wahrscheinlichkeit des Eintrags des Elements während der Arzneimittelherstellung unterscheiden. Weitere elementare Verunreinigungen sind nach ICH-Q3D nicht reguliert.

Als Grundlage zur Bewertung dienten die in der Charakterisierung der NPF erhobenen Daten zur chemischen Zusammensetzung durch Röntgenfluoreszenzanalyse (XRF) (s. Seite 62). Für die Berechnung des Anteils an elementaren Verunreinigungen bei der Verabreichung der NPF wurde von einer Kontrastmittel-Dosis im Bereich der zugelassenen Präparate Resovist® und Feridex® ausgegangen (10-15 µmol Fe / kg Körpergewicht) [172, 173]. Die Dosis wurde für eine Person mit einem Körpergewicht von 70 kg berechnet und im Vergleich mit den vorgegebenen PDE (*permitted daily exposure*) bei parenteraler Darreichung bewertet [166]. Aufgetretene elementare Verunreinigungen der NPF durch Zink und Mangan waren durch ICH-Q3D nicht reguliert. Anstatt dessen wurden die Ergebnisse mit PDE aus dem zuvor gültigen Leitfaden über Spezifikationsgrenzen von Metallrückständen und Katalysatoren bewertet [174].

Tabelle 11: Elementare Verunreinigungen, welche bei vorsätzlichem oder keinem vorsätzlichen Eintrag während der Herstellung nach Abhängigkeit der Applikation des Arzneimittels bestimmt werden müssen.

Cd	Ni	Rh	Sb
Pb	Tl	Ru	Ba
As	Au	Se	Mo
Hg	Pd	Ag	Cu
Co	Ir	Pt	Sn
V	Os	Li	Cr

Produktlebenszyklusanalyse (LCA)

Nach der Zwischenevaluierung der Ergebnisse der Eignungs- und Risikobewertung wurde die ökologische Nachhaltigkeit der NPF zur weiteren Entscheidungsfindung bewertet (Abbildung 8, Seite 32). Mögliche Umweltauswirkungen wurden entlang des Produktlebenszyklus analysiert, welcher den jeweiligen Herstellungsprozess und die Anwendung als MRT- Kontrastmittel umfasste. Die Ziel- und Zweckbestimmung sowie die Sachbilanz werden nachfolgend für die Bewertung beschrieben.

Ziel und Zweckbestimmung

Die NPF wurden in den potenziellen Auswirkungen für die Umwelt entlang ihres Produktlebenszyklus gegenübergestellt (Abbildung 9). Dabei untergliederte sich die Bewertung in nachfolgende Teilthemen:

- A) Die Erfassung des ökologischen Profils und eine Hot-Spot-Analyse der potenziellen Umweltauswirkungen auf Basis der Massen- und Energiebilanz der Herstellungsverfahren.
- B) Der Vergleich der Herstellungsverfahren mit der Synthese des Gadolinium-Chelatkomplexes Gadovist® als Referenzprodukt.
- C) Der Vergleich der Umweltwirkungspotenziale zwischen Herstellungsverfahren und der Anwendung der NPF als Kontrastmittel in der MRT-Diagnostik.

Die funktionelle Einheit

Die funktionelle Einheit (FU) quantifiziert den Nutzen eines Produktes im Rahmen einer LCA. Die FU setzt die potenziellen Umweltauswirkungen eines Produkts in Relation zu seinem Nutzen. Dadurch werden auch Produkte aus unterschiedlichen Materialien mit gleicher Funktionalität vergleichbar. Die NPF wurden aufgrund ihrer Anwendbarkeit als Kontrastmittel in der MRT-Diagnostik mit dem Gadolinium-Chelatkomplex Gadovist® im Vergleich betrachtet. Bei den NPF wurde bei allen Wirkungsabschätzungen eine Einheitsdosis für einen Patienten mit 70 kg Körpergewicht berücksichtigt. Diese FU wurde basierend auf Massendosen der zugelassenen Präparate Resovist® (10 µmol Fe / kg Körpergewicht) [173] und Feridex® (15 µmol Fe / kg Körpergewicht) [172] bestimmt (Tabelle 12, Seite 37). Die Werte wurden auf der Datengrundlage der XRF-Analyse zur chemischen Zusammensetzung der NPF berechnet. Die FU für das Referenzprodukt Gadovist® wurde auf Basis der empfohlenen Dosis [175] für eine Einzelinjektion von 0,1 mmol Gd / kg Körpergewicht bestimmt (Tabelle 12, Seite 37).

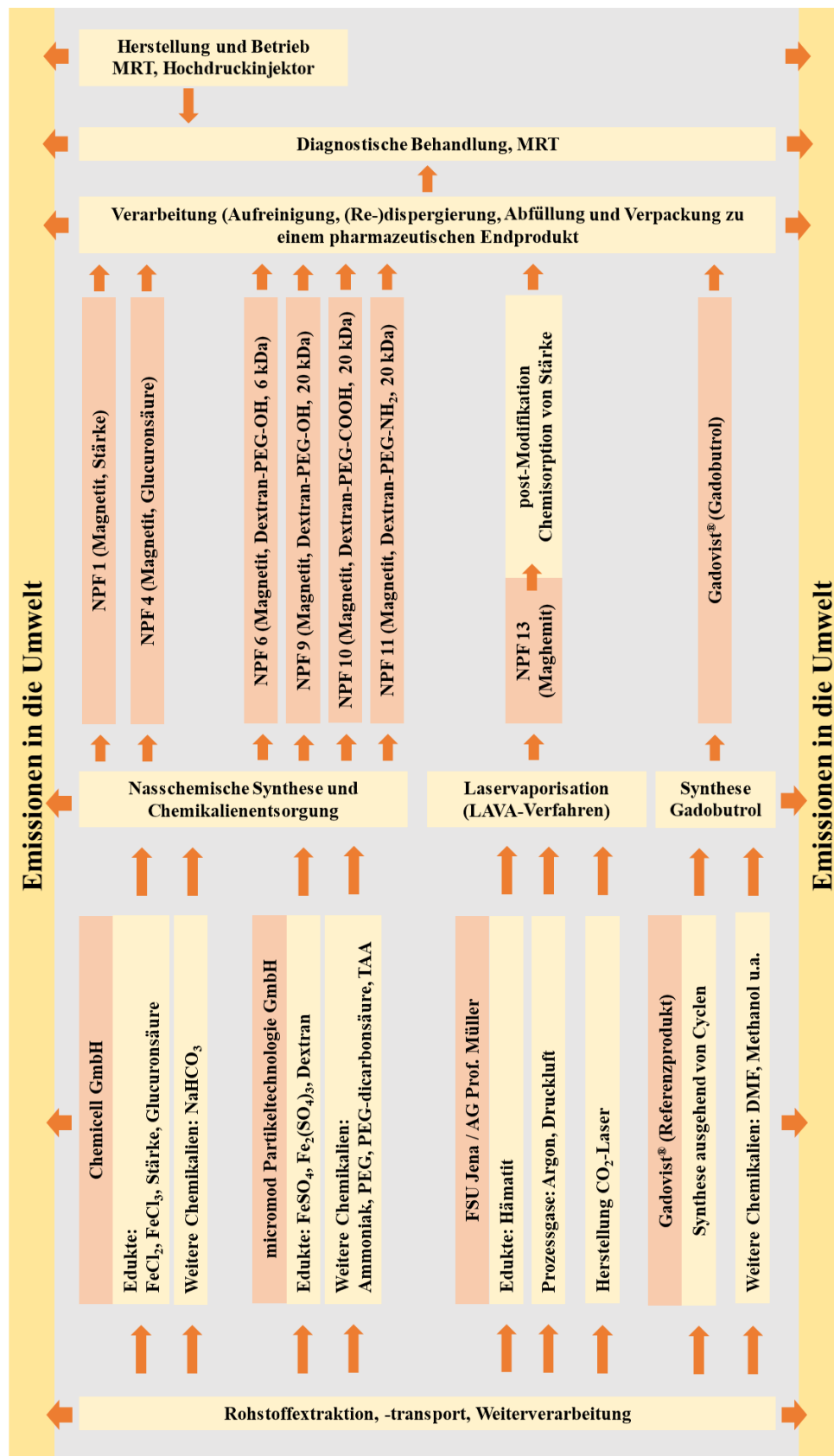


Abbildung 9: Prozesssystem für die vergleichende Produktlebenszyklusanalyse (LCA). (NPF =Nanopartikel-Formulierung, PEG = Polyethylenglykol, TAA = Tris (2-aminoethyl)amin, DMF = N,N-Dimethylformamid)

Tabelle 12: Funktionelle Einheit (FU) in der Produktlebenszyklusanalyse (LCA). (NPF = Nanopartikel-Formulierung, KG = Körpergewicht)

Herstellungsverfahren	NPF	FU in LCA Massendosis in mg für 70 kg Person	
		die 10 µmol Fe / kg KG entspricht	die 15 µmol Fe / kg KG entspricht
Nasschemische Synthese	1-11	54	81
Co-Laservaporisation (CoLAVA)	12	154	231
Laservaporisation (LAVA)	13	84	56
Synthese von Gadobutrol als Referenz	Gadovist	4200 mg (0,1 mmol Gd / kg KG)	

Die Wirkungsabschätzung und verwendete Methoden

Im Prozesssystem (Abbildung 9) wurden eingehende sowie ausgehende Produkte und Zwischenprodukte, Ressourcen und Betriebsstoffe, Energie und Umweltemissionen entlang der Produktlebenszyklen der NPF und Gadovist® als Referenzprodukt erfasst. Es kommt zu einem unterschiedlichen Eintrag dieser so bezeichneten Produkt- und Elementarflüsse in die Umweltkompartimente (Abbildung 4, Seite 13). Die Beiträge der Produkt- und Elementarflüsse zu bestimmten Umweltauswirkungen (Abbildung 5, Seite 13) wurde zusammengefasst bewertet (vgl. hierfür: Die Wirkungsabschätzung, Seite 14). Die potenziellen Umweltauswirkungen wurden dabei in Relation zur funktionellen Einheit FU (dem Nutzen) gesetzt (Tabelle 12) (vgl. Die Auswahl der funktionellen Einheit und eines Referenzproduktes, Seite 15).

Es wurde IPCC als Methode zur Bewertung des Treibhauspotenzials (GWP) in der Wirkungsabschätzung verwendet (Tabelle 13). Es ist empfohlen immer die aktuellste Fassung zu nutzen [91], IPCC2013 [176] zum Zeitpunkt dieser Arbeit. Für die Abschätzung weiterer Umweltauswirkungen wurde CML2001 [177] verwendet, welche als etablierte und robuste Methode weitverbreitet ist [178]. Da Kontrastmittel zur Anwendung am Menschen sind, hat die Bewertung der Humantoxizität eine hohe Relevanz. Das USEtox-Modell [179] ist hier als etablierte Wirkungsabschätzungsmethode für potenzielle toxikologische Auswirkungen empfohlen [131]. Es wurde verwendet, um das Human- (HTP) und das Ökotoxizitätspotenzial (ETP) zu bestimmen. Die Berechnung der Umweltwirkungspotenziale in Bezug zur FU erfolgte unter Verwendung der Software Umberto NXT LCA 7.1.13.

Tabelle 13: Wirkungsabschätzungsmethoden zur Bewertung der jeweiligen Umweltwirkungskategorie sowie zugehörige Umweltwirkungsindikatoren (Midpoint).

Methode	Umweltwirkungs-kategorie	Umweltwirkungsindikatoren/-potenziale	
IPCC 2013	Klimaerwärmung	<i>Global warming potential</i>	GWP
CML 2001	Versauerung	<i>Acidification potential, generic</i>	AP
	Eutrophierung	<i>Eutrophication potential</i>	EP
	Photochemische Ozonbildung	<i>Photochemical ozone creation potential, high NO_x</i>	POCP
	Ozonabbau	<i>Ozone depletion potential</i>	ODP
USEtox	Humantoxizität	<i>Human toxicity potential</i>	HTP
	Aquatische Ökotoxizität	<i>Ecotoxicity potential</i>	ETP

Sachbilanz

In der Bewertung der Teilthemen A-C der Ziel und Zweckbestimmung (s. Seite 35) wurden für jeden Prozess im Prozesssystem (Abbildung 9, Seite 36) eingehende sowie ausgehende Ressourcen und Betriebsstoffe, Energie und Umweltemissionen ermittelt (Abbildung 4, Seite 13). Diese so bezeichneten Produkt- und Elementarflüsse wurden in der Wirkungsabschätzung unterschiedlichen Wirkungskategorien zugeordnet (Abbildung 5, Seite 13) und in Relation zur funktionellen Einheit FU (dem Nutzen) gesetzt (Tabelle 12).

Neben den erhobenen Primärdaten aus den Massen- und Energiebilanzen der Herstellungsverfahren (Tabelle 7, Seite 26/ Tabelle 8, Seite 27/ Tabelle-9, Seite 29) waren Sekundärdaten für die Massen- und Energiebilanzen von vor- und nachgelagerten Prozessen notwendig, um das Prozesssystem über die Produktlebenszyklen der NPF und Gadovist® als Referenzprodukt zu modellieren (Abbildung 9, Seite 36). In den Fällen, in denen Sekundärdaten für die LCA notwendig waren, wurde die Software Umberto NXT LCA 7.1.13 mit der integrierten ecoinvent-Datenbank (Version 2.2 und 3.2) verwendet. Eine Übersicht zu allen verwendeten Datensätzen aus der ecoinvent-Datenbank findet sich in Anhang 2 (Seite 101). Weitere Informationen wurden durch Experteninterviews (Tabelle 5, Seite 24) oder wissenschaftliche Literatur erhalten. Die hieraus abgeleiteten und selbstdefinierten Datensätze sowie getroffene Annahmen werden nachfolgend näher beschrieben.

Alle Datensätze der Sachbilanz wurden nach Weidema [180] in den Kategorien Datenqualität (A), Repräsentativität (B), Datenaktualität (C), Geographischer Ursprung¹³ (D) und Stand der Technik (E) bewertet (Anhang 2, Tabelle A2.1, Seite 102 und A2.2, Seite 103). Hierbei erfolgte die Bewertung des jeweiligen Datensatzes in der jeweiligen Kategorie mit einem Punkteschlüssel von 1 bis 5 (Anhang 2, Tabelle A2.3, Seite 106). Bei einem Wert von 1 besteht die geringste und bei einem Wert von 5 die höchste Unsicherheit.

Energieverbrauch Laborbetrieb und Abzug

Die nasschemischen Synthesen der NPF 1-11 (Tabelle 6, Seite 25) erfolgten im Labor unter dem Abzug (Die nasschemische Synthese A und B, Seite 26-27). Um den Energieverbrauch des Laborbetriebs und bei den Arbeiten zur Synthese unter dem Abzug zu berücksichtigen, wurden Daten aus dem Projekt HEEPI und dessen Initiative S-Lab verwendet [181]. In der Initiative S-Lab wurden Energieeffizienzanalysen in Laborbereichen von fünf britischen Universitäten durchgeführt, wobei u.a. der jährliche Energieverbrauch pro Quadratmeter ermittelt wurde (Tabelle 14). Letzterer diente als Grundlage für eine Abschätzung des Energieverbrauchs im Laborbetrieb und bei den Arbeiten zur Synthese unter dem Abzug. Die Einzelwerte wurden gemittelt. Zusätzlich war aus Angaben des Unternehmens Hohenloher für Laboreinrichtung [182] eine Fläche von 1,14 m² für das Abzugsmodell 1200 bekannt. Unter Verwendung dieser Daten wurde der Energieverbrauch für Laborbetrieb und Abzug für die nasschemischen Syntheseverfahren berechnet (Tabelle 15).

¹³ Regionaler Bezug zur festgelegten geographischen Systemgrenze von Deutschland

Tabelle 14: Jährlicher Energieverbrauch für fünf Laborbereiche an britischen Universitäten [181].

Labor	Jährlicher Energieverbrauch in kWh/ m ²
Institutsgebäude der chemischen Fakultät der Universität Cambridge	707
Institutsgebäude der chemischen Fakultät der Universität Manchester	652
Abteilung für Biowissenschaften der Universität Liverpool	676
Abteilung für Biologie der Universität York	679
Forschungszentrum für Krebs der Universität Edinburgh	979
Mittelwert	739

Tabelle 15: Energieverbrauch im Laborbetrieb und bei den Arbeiten zur nasschemischen Synthese.

Nasschemische Synthese	Synthesedauer	Energieverbrauch für den Laborbetrieb und Abzug
A	2 h	0,19 kWh
B	20 h (2,5 Arbeitstage)	1,9 kWh

Angeschlossene Gebäudebelüftungsanlage bei der Laservaporisation

In der Sicherheitsvorkehrung ist der Anlagenraum bei der Gas-Phasen-Synthese der NPF 12 durch Laservaporisation an die Gebäudebelüftungsanlage angeschlossen. In der Modellierung des Prozesssystems wurde hierbei der ecoinvent-Datensatz *ventilation system production, decentralized, 6 x 120 m³/h, steel ducts [CH]* verwendet. Der Datensatz umfasst eine angeschlossene Belüftungsanlage für sechs Wohnungen mit einer Fläche von insgesamt 780 m². Die verwendeten Daten wurden ins Verhältnis zur Größe des Anlagenraums von 20 m² gesetzt.

CO₂-Lasersystem in der Gas-Phasen-Synthese

Der Betrieb und die Konstruktion des FEHA CO₂-Lasersystem SM2000 E in der Gas-Phasen-Synthese sollten in der Modellierung des Prozesssystems abgebildet werden. Auf Grund einer begrenzten Datenlage wurden die erhobenen Primärdaten in den ecoinvent-Datensatz *laser machining, metal, with CO₂-laser, 2000W power [RER]* eingepflegt. Der Datensatz repräsentiert einen Laserschneidprozess von mechanischen Werkstücken [183]. Es beinhaltet die Konstruktion eines CO₂-Lasersystems (im ursprünglichen Datensatz ein Trumpf TrueFlow CO₂-Laser) mit gleicher Leistung, einer CO₂-N₂-He-Lasergasmischung, Kühl- und Steuerungssystem. Zudem berücksichtigt der Datensatz prozessspezifische Luftemissionen von Stickoxiden NO_x und Ozon. Der ecoinvent-Datensatz wurde als Grundlage verwendet, jedoch der Energieverbrauch des Lasersystems und des Hyfra-Kühlsystems und der Verbrauch der Lasergasmischung CO₂-N₂-He mit den Daten aus Massen- und Energiebilanz der Gas-Phasen-Synthese (Tabelle 9, Seite 29) angepasst.

Das angeschlossene Hyfra-Kühlsystem war für bis zu drei Lasersystem ausgelegt. Ein derartiger Anlagenaufbau konnte in der Vergangenheit im Rahmen des degussa Projekthaus Nanomaterialien demonstriert werden [161]. Zur Darstellung der drei Lasersysteme im Prozesssystem der LCA wurde der gemessene Energieverbrauch im Verhältnis zur elektrischen Leistung extrapoliert (Tabelle 16).

Zudem wurden Alternativen zur Verbesserung des Energieverbrauchs der Lasersysteme auf der Grundlage neuerer Entwicklungen analysiert. Die Installation einer Wärmepumpe und die Wiederverwendung der freiwerdenden Abwärme der Laserkühleinheit könnte den gesamten Energieverbrauch des Prozesses um bis zu 45% reduzieren [184]. Weiterhin haben *Fiber-* und *Disk-*Lasersysteme als neue Lasertechnologien einen Energieverbrauch, welcher im Vergleich zu herkömmlichen Kohlendioxidlasern um bis zu 50% reduziert ist [185].

Tabelle 16: Energieverbrauch des Kühlsystems und der Lasersysteme im Scale-up der Gas-Phasen-Synthese.

	Elektrische Leistung in kW	Energieverbrauch in kWh
Hyfra-Kühlsystem und FEHA CO ₂ -Laser SM2000E	41	9874*
FEHA CO ₂ -laser SM2000E (1x)	18	4272
Hyfra-Kühlsystem	23	5601
Extrapolation		
FEHA CO ₂ -laser SM2000E (3x)	3 x 18	3 x 4272
Hyfra-Kühlsystem	23	5601
Gesamt	95	18417

* Einzelmessung des Energieverbrauchs der Produktionsanlage durch die Friedrich-Schiller-Universität, Dezernat für Liegenschaften und Technik

Ausgangsmaterialien

In den Syntheseverfahren der NPF wurden verschiedene Eisenoxide und -salze, als auch natürliche organische Polymere und Siliziumdioxid als Ausgangsmaterialien verwendet. Hierzu war die Datenlage bei der Modellierung des Prozesssystems für die LCA unterschiedlich. Die Annahmen und Angaben zur Modellierung werden nachfolgend beschrieben.

Hämatit für die Gas-Phasen-Synthese

Hämatit war ein Ausgangsmaterial zur Gas-Phasen-Synthese (Tabelle 9, Seite 29). Bei der Modellierung des Prozesssystems wurde ein Datensatz für die Herstellung von Hämatit auf Grundlage von Literaturangaben [186, 187] entwickelt. Die Massen an Edukten und deren Umsetzung wurden dabei stöchiometrisch berechnet.

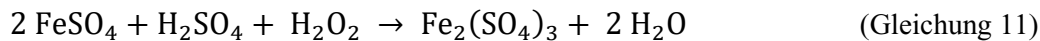
Für die Herstellung von Hämatit wird in einem ersten Schritt Eisen (III)-hydroxid bei der Neutralisation von Eisen (III)-chlorid ausgefällt (Gleichung 9) [186]. Hämatit kann anschließend durch Entwässern von Eisen (III)-hydroxid oberhalb von 200°C gewonnen werden (Gleichung 10) [187].





Eisensalze zur nasschemischen Synthese

In den nasschemischen Syntheseverfahren der wurden verschiedene Eisensalze als Ausgangsmaterialien verwendet. Die Bereitstellung dieser Ausgangsmaterialien wurde in der Bewertung des Prozesssystems der Produktlebenszyklen der NPF modelliert. In der nasschemischen Synthese A wurden das verwendete Eisen(II)-chlorid und Eisen(III)-chlorid (Tabelle 7, Seite 26) durch ecoinvent-Datensätze abgebildet (*Iron(II) chloride production [GLO]* und *Iron(III) chloride production, without water, in 12% iron solution state [CA-QC]¹⁴*), deren Herstellung ausgehend von Eisen und dessen Umsetzung mit Chlor erfolgt [186, 187]. Hingegen wurden Eisen (II)-sulfat und Eisen (III)-sulfat als Ausgangsmaterialien in der nasschemischen Synthese B verwendet (Tabelle 8, Seite 27). Eisen (II)-sulfat resultiert aus der Umsetzung von Eisen mit verdünnter Schwefelsäure [186, 187], was in der Modellierung unter Verwendung des ecoinvent-Datensatzes *Iron sulfate production [RER]* abgebildet wurde. Eisen (II)-sulfat bildet zudem auch das Ausgangsmaterial zur Herstellung von Eisen (III)-sulfat, was industriell durch die Umsetzung mit konzentrierter Schwefelsäure unter Zugabe eines Oxidationsmittels erfolgt (Gleichung 11) [188].



Die Reaktion wurde nach stöchiometrischer Berechnung der Produkte und der Ausgangsmaterialien unter Verwendung von ecoinvent-Datensätzen für die Bereitstellung von Eisen (III)-sulfat modelliert.

Natriumhydrogencarbonat

Natriumhydrogencarbonat wurde bei der thermischen Oxidation von Eisen (III)-chlorid und Eisen (II)-chlorid zur Synthese der Magnetit-Nanopartikel für die NPF 1 und NPF 4 (Tabelle 7, Seite 26) verwendet. In der Modellierung des Prozesssystems für die LCA wurde die Bereitstellung durch Carbonatisierung einer wässrigen Soda-Lösung unter Kühlung der exothermen Reaktion dargestellt [189]. Die Massen an Edukten und deren Umsetzung wurden dabei an Hand der Reaktionsgleichung stöchiometrisch berechnet (Gleichung 12) und unter Verwendung von ecoinvent-Datensätzen abgebildet (*sodium carbonate from ammonium chloride production, at plant [GLO]* und *carbon dioxide production, liquid [RER]*).



¹⁴ Bei dem Datensatz war eine Umrechnung erforderlich. Das erhaltene Produkt im Datensatz hatte nur einen Gehalt von 58m% Eisen(III)-chlorid. Aus den erhobenen Primärdaten (Tabelle 7, Seite 26) wurden 10 g reines Eisen (III)-chlorid für die Synthese der NPF benötigt, was 17,22 g eines Produktes mit Gehalt von 58 m% entsprach.

Dextran als Hüllmaterial

Dextran bildete die Grundlage der Hülle von NPF 6-11 (Tabelle 6, Seite 25), welches aus einem Fermentationsprozess gewonnen wird [190]. Der Fermentationsprozess wurde bei der Modellierung des Prozesssystems für die LCA zur Bereitstellung von Dextran als Ausgangsmaterial abgebildet. Hierbei wurde die Software Umberto NXT LCA 7.1.13 mit der integrierten ecoinvent-Datenbank (Version 2.2 und 3.2) verwendet. Die Zusammensetzung des Mediums bei der Fermentation nach Whiteside-Carlson und Carlson [191] ist in Tabelle 17 zusammengefasst. Bezogen auf den Gehalt an Saccharose kann eine Ausbeute von 75 % Dextran erreicht werden [191, 192] (bei 93 g Saccharose in 1 L Medium entspricht dies einer Ausbeute von 70 g Dextran).

Tabelle 17: Zusammensetzung des Mediums für die Fermentation von 70 g Dextran (orientiert an [191]).

Substanz	Konzentration in mg/L
Magnesium-Sulfat	7
Natriumchlorid	14
Eisen (II)-sulfat	1
Mangan (II)-sulfat	1
Kaliumdihydrogenphosphat	68
Dikaliumhydrogenphosphat	68
Natriumacetat	3
Ammoniumchlorid	1
Saccharose	93 g/L
Hefeextrakt	5 g/L
Wasser	136 g

Die Prozessanforderungen zur Fermentation von Dextran sind entsprechend der Arbeiten von Bixler [190] in zusammengefasst. Nach den Arbeiten von Bixler wurde noch Methanol zur Ausfällung und Fraktionierung von Dextran verwendet. Jedoch wird beim gegenwärtigen Stand der Technik 39-46 % Ethanol verwendet [192]. Deshalb wurde die Verwendung von 40 % Ethanol angenommen. Die benötigten Mengen an Ethanol berücksichtigen dabei eine interne Rückgewinnung des Ethanols mit einer Ausbeute von 96 %.

In der Auswahl der verwendeten ecoinvent-Datensätze bei der Modellierung des Mediums (Tabelle 17) konnten nicht alle Komponenten und deren Bereitstellung dargestellt werden. Die Bereitstellung von Kaliumdihydrogenphosphat und Dikaliumhydrogenphosphat wurde durch den repräsentativen ecoinvent-Datensatz von *Sodium phosphate production [RER]* abgebildet. Die Herstellung von Natriumacetat war ebenfalls nicht in der ecoinvent-Datenbank vorhanden, weshalb ersatzweise der Datensatz zur Bereitstellung von Essigsäure (*acetic acid production, product in 98% solution state [RER]*) verwendet wurde und die Herstellung der Komponente nur anteilig abgebildet wurde. Weiterhin wurde ein Datensatz zur Fermentation des Hefeextrakts auf Basis von Literaturangaben [193, 194] erstellt (Tabelle 19).

Tabelle 18: Prozessanforderungen für die Fermentation von 70 g Dextran (nach [190]).

Dampf	220 g
Wasser	1535 dm ³
Pyrogenfreies, destilliertes Wasser	38 dm ³
Ethanol	38 dm ³
Elektrizität	2,5 kWh
Gas	478 dm ³

Tabelle 19: Datensatz zur Fermentation von 4,7 g Hefeextrakt (orientiert an [193, 194]).

Fermentation von 6 m% Hefe bei 30 °C	Medium	
	Wasser	8 kg
	Melasse	19 g
	Ammoniak	4 g
	Ammoniumphosphat	1 g
	Ammoniumsulfat	484 g
	Sterilisation des Mediums	
	Wärmemenge	3 MJ
	Kühlwasser*	24 kg
	Fermentation	
	Sauerstoff	276 g
Aufkonzentrieren 30 m% Hefe	Zentrifugieren**	0,84 Wh
Autolyse bei 50 °C	Wärmemenge	1 kJ
Abtrennung Zellbestandteile	Zentrifugieren**	0,84 Wh
Trocknung	Energieverbrauch	26 kJ

* Verhältnis Masse Kühlwasser zur Masse an Medium 3:1

** Energieverbrauch aus der Einzelmessung einer Laborzentrifuge Beckman Avanti 30 mit Rotor F0850 bei 10000 x g mit Energiemessgeräten Dingcai yi TS-838 bestimmt. Für das Aufkonzentrieren der Hefe war eine Aufbereitung für 20 min bei 10.000 x g aus der Literatur bekannt [195]. Zur Abtrennung der Zellbestandteile durch Zentrifugieren waren keine weiteren Informationen bekannt, weshalb der gemessene Energieverbrauch ersatzweise genommen wurde.

Die PEGylierung und Tris (2-aminoethyl)amin

Nach der Umhüllung mit Dextran und dessen Aminierung wurden die NPF 6-11 durch Umsetzung mit PEG und PEG-dicarbonsäure weiter funktionalisiert (vgl. hierfür: Die nasschemische Synthese B, Seite 26-27). Zuvor wurde die PEG-dicarbonsäure dabei durch 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimid (EDC) chemisch aktiviert. Anschließend wurden Amingruppen für eine positive Oberflächenladung der NPF durch die Reaktion mit Tris-(2-aminoethyl)-amin (TAA) eingeführt.

Diese Reaktionsschritte verbunden mit der vorgelagerten Bereitstellung der benötigten Reagenzien wurden im Prozesssystem auf Basis von Literaturangaben (PEG-dicarbonsäure [196], EDC [197], TAA [198, 199]) und stöchiometrischen Berechnungen modelliert. Die erstellten Datensätze fassen mehrere Reaktionsschritte zu den vorgelagerten Synthesen zur Bereitstellung der Reagenzien zusammen und sind in aggregierter Form in den Tabelle 20-23 angegeben.

Tabelle 20: Herstellung von Polyethylenglykol (PEG).

Input	Masse	Output	Masse
Ethylenoxid	1,22 g	PEG	1,22 g
H ₂ O	1,11 mg		

Tabelle 21: Herstellung von PEG-Dicarbonsäure.

Input	Masse	Output	Masse
PEG	1,22 g	PEG-Dicarbonsäure	1,22 g
Chloressigsäure	5,79 mg		
Isobuten	3,44 mg		
Trifluoressigsäure	6,98 mg		

Tabelle 22: Herstellung von 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimid (EDC).

Input	Masse	Output	Masse
Dichlormethan	146 mg	EDC	16,70 mg
Diethylether	51,80 mg		
Ethylamin	3,94 mg		
Kohlenstoffdisulfid	9,7 mg		
Natriumhydroxid	5,1 mg		
Phosgen	12,6 mg		
Ethanol	5,76 mg		
Dimethylsulfat	18,40 mg		
Propan-1,3-diamin**	10,80 mg		

* wurde im Modell durch den repräsentativen ecoinvent-Datensatz von *ethylenediamine production [RER]* abgebildet.

Tabelle 23: Herstellung von Tris-(2-aminoethyl)-amin (TAA).

Input	Masse	Output	Masse
Ethylendiamin	1,0 g	TAA	2,50 g
Ethylendichlorid	1,7 g		
Ammoniak	0,3 g		
Natriumhydroxid	0,7 g		
Ethanolamin	1,0 g		

Glucuronsäure und Stärke als Hüllmaterial

Stärke und Glucuronsäure waren die Ausgangsmaterialien für die Umhüllung der NPF 1 und NPF 4 durch Chemisorption in der nasschemischen Synthese A (vgl. Seite 26). Die Bereitstellung von Stärke konnte durch den ecoinvent-Datensatz *potato starch production [DE]* im Prozesssystem für die LCA modelliert werden. Bei der Modellierung der Bereitstellung von Glucuronsäure zur Synthese von NPF 4 wurden dagegen Literaturangaben verwendet. Die Herstellung gliederte sich dabei in die Glucose-Herstellung durch enzymatische Hydrolyse von Stärke [200] und der enzymatischen Oxidation von Glucose zu Glucuronsäure [201] (Tabelle 24). Für die Hydrolyse wird u.a. α -Amylase benötigt, welche aus der Kultivierung von *Clostridium perfringens* NCTC 8679 type A isoliert werden kann [202, 203]. Glucose-Oxidase für die Oxidation kann wiederum aus der Kultivierung von *Penicillium purpurogenum* isoliert werden [204].

Tabelle 24: Massen- und Energiebilanz zur Herstellung von 144 g Glucuronsäure.

Enzymatische Hydrolyse von Stärke zur Herstellung von Glucose	Fermentation von α -Amylase in 15 L Medium* für 8 h bei 37 °C	Kupfersulfat-Pentahydrat	0,025 mg/L
		Zinksulfat-Heptahydrat	11,5 mg/L
		Calciumchlorid-Dihydrat	29,4 mg/L
		Magnesiumchlorid-Hexahydrat	122,0 mg/L
		Mangan (II)-chlorid-Butahydrat	19,8 mg/L
		Na ₄ EDTA-Dihydrat	41,6 mg/L
		Mn-EDTA	93,8 mg/L
		Pyridoxamin	0,5 mg/L
		Glucose	1,5 g/L
		Dextrin	3,0 g/L
		Natriumhydrogencarbonat	0,5 g/L
		Dikaliumhydrogenphosphat	2,0 g/L
		Enzyme**	15 g/L
		Wasser	15 kg
	Enzymatische Hydrolyse von 35 m% Stärke-Suspension****	α -Amylase	550 mg
		Calciumchlorid	0,57 mg
		Wasser	2,86 kg
		Stärke	1 kg
		Dampf	1962 kJ
Enzymatische Oxidation von Glucose zur Herstellung von Glucuronsäure	Herstellung von Glucose-Oxidase	Molasse	1,9 kg
		Natriumnitrat	135,8 g
		Kaliumhydrogen-phosphat***	38,8 g
		Wasser	19,4 kg
	Enzymatische Oxidation von Glucose	Glucose-Oxidase	970 mg
		50 % Wasserstoffperoxid-Lösung	2,5 kg
		Glucose	970 g

* Es konnten aufgrund einer mangelnden Datenlage nicht alle Medienkomponenten abgebildet werden. Im Modell nicht abgebildete Medienkomponenten sind: Adenin, Uracil, Natriumthioglycolat, Natriumascorbat, Biotin, Folsäure, Pyridoxamin, Calciumpantothenat, Riboflavin, Thiamin Hydrochlorid, (Ethylendinitrilo)tetraacetic acid – ferric sodium salt, 3-(N-Morpholino)propansulfonsäure [202].

** Im Medium sind die Enzyme Alanin, Arginin, Asparagin, Cystin, Glutamin, Glutaminsäure, Glycin, Histidin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Prolin, Phenylalanin, Serin, Threonin, Tryptophan, Tyrosin und Valin enthalten [202]. Entsprechende Datensätze zur Vielzahl der Enzyme und deren Herstellung sind in der ecoinvent-Datenbank nicht vorhanden, weshalb der Gehalt an Enzymen durch den repräsentativen Datensatz *glycine production [RER]* zur Herstellung von Glycin abgebildet wurde.

*** Die Bereitstellung von Kaliumdihydrogenphosphat wurde durch den repräsentativen Datensatz von *Sodium phosphate production [RER]* abgebildet.

Referenzprodukt Gadovist®

Eisenoxid-Nanopartikel stellen eine Alternative zu Gadolinium-Chelaten in der bildgebenden MRT-Diagnostik dar. Die Herstellungsverfahren der NPF wurden deshalb mit der Synthese des bisher in der MRT-Diagnostik üblichen Kontrastmittels Gadovist® als Referenzprodukt verglichen. Die Herstellung des Referenzproduktes Gadovist® wurde hierfür auf der Grundlage von Literaturdaten im Prozesssystem modelliert (Tabelle 25), da keine detaillierten Informationen zum aktuellen Produktionsprozess erhalten werden konnten. Die Daten basierten auf einem typischen chemischen Syntheseweg. für den Gadoliniumkomplex (Abbildung 10, Seite 47), was u.a. vorgelagerte

Syntheseschritte zur Herstellung des Butrol-Liganden und die Komplexierung durch Zugabe von Gadoliniumoxid umfasst hat.

Tabelle 25: Modellierung, Kommentare und Annahmen in der Synthese von Gadovist® als Referenzprodukt in der LCA.

Modellierung	Kommentare & Annahmen	Referenz
Synthese von Gadobutrol (Gadovist®)		[205]
Synthese von Cyclen	<p>Ausgangsmaterial in der Synthese von Gadobutrol.</p> <p>Die Synthese von Cyclen beginnt mit der Tosylierung von Diethanolamin und Diethylentriamin. Anschließend erfolgt eine Ringschlussreaktion der zwei Verbindungen.</p> <p>Synthese von Diethanolamin ausgehend von Ammoniak, welches mit zwei Äquivalenten Ethylenoxid umgesetzt wird.</p> <p>Die Synthese von Diethylentriamin erfolgt durch die Umsetzung von Ammoniak und 1,2-Chlorethan. Weitere Produkte der Synthese sind Ethylenmonoamin, Ethylendiamin.</p>	[206-209]
p-Toluolsulfonsäure-chlorid für die Tosylierung	Stöchiometrische Berechnung der Umsetzung von Toluol mit Chlorsulfonsäure im Molverhältnis 1:3 bei Raumtemperatur.	[210]
Synthese von 4,4-Dimethyl-3.5.8-trioxabicyclo[5.1.0]octan	<p>Ausgangsmaterial in der Synthese von Gadobutrol.</p> <p>a) Reaktion von Acetylen und Formaldehyd zu 2-Butin-1.4-diol in Gegenwart eines Komposit-Katalysators aus Bismut (III)- und Kupfer (II)-oxid.</p> <p>b) 2-Butin-1.4-diol wird in Gegenwart eines Palladium-Katalysators hydriert. Es entsteht <i>cis</i>-2-Buten-1.4-diol.</p> <p>c) In der Umsetzung mit Aceton entsteht ein cyclisches Acetal.</p> <p>d) Die π-Bindung wird in Reaktion mit m-Chlorperbenzoesäure zum Epoxid umgesetzt.</p>	[211-213]
Komposit-Katalysators aus Bismut (III)- und Kupfer (II)-oxid für die Herstellung von 2-Butin-1.4-diol	<p>Die Herstellung von 2-Butin-1,4-diol kann kontinuierlich in einer Reaktorkaskade von 3-5-Reaktorsystemen durchgeführt werden. Der Katalysator wird in einem Festbett aus beschichteten Rohren eingesetzt (Durchmesser 4 mm, Länge 10 mm, Volumen 125,7 mm³ pro Rohr).</p> <p>In den fünf Reaktorsystemen mit einem Gesamtvolumen von 1885,5 mm³ wurde von je drei mit dem Katalysator beschichteten Rohren ausgegangen.</p> <p>Bismut (III)- und Kupfer (II)-oxid werden durch Umsetzung der jeweiligen Metallnitrate erhalten (stöchiometrische Berechnung). Ein Datensatz zur Ressourcengewinnung von Kupfer war in die ecoinvent-Datenbank integriert. Bismut dagegen ist ein Nebenprodukt in der Bleiextraktion. Ein Durchschnittswert von 1 kg Bi / t Pb wurde im verwendeten ecoinvent-Datensatz zur Bleiextraktion berücksichtigt.</p>	[79, 214-217]
Synthese von <i>cis</i> -2-Buten-1.4-diol in Gegenwart eines Palladium-Katalysators zur Hydrierung		[211, 214, 215, 218]
Synthese von m-Chlorperbenzoesäure für die Epoxidierung	<p>Benzoylchlorid entsteht durch die Chlorierung von Benzaldehyd. Die weitere Funktionalisierung zu m-Chlorbenzoylchlorid erfolgt in einer Friedel-Craft-Reaktion. Zuletzt entsteht durch die Umsetzung mit Wasserstoffperoxid m-Chlorperbenzoesäure.</p>	[31, 80, 83]

47

Chemische Verarbeitung von Ausgangsstoffen, Zwischen- und Endprodukten

In der Modellierung der chemischen Herstellungsverfahren von Ausgangsmaterialien, Zwischen- und Endprodukten in vorgelagerten Prozessen zur Synthese der NPF waren die genauen Herstellungsbedingungen zur Abbildung im Prozesssystem nicht immer bekannt. Die chemischen Herstellungsverfahren und einzelne Reaktionsschritte selbst wurden z.T. auf Basis stöchiometrischer Berechnungen modelliert. Deshalb wurde ergänzend ein allgemeiner Datensatz zur chemischen Produktion (Tabelle 26) auf der Grundlage der Umwelterklärung des Chemieparks Gendorf [219] erstellt, welcher den Energieverbrauch und Umweltemissionen bei der Herstellung berücksichtigte. Dieser Datensatz wurde in der Modellierung der Herstellung von Hämatit (Seite 40), Eisen (III)-sulfat (Seite 41), Natriumhydrogencarbonat (Verweis 41), PEG, PEG-dicarbonsäure, EDC und TAA (Seite 43) sowie den Ausgangsmaterialien zur Synthese von Gadovist® (Cyclen und 4,4-Dimethyl-3.5.8-trioxabicyclo[5.1.0]-octan, Tabelle 25, Seite 27) und vorgelagerten Prozessschritten (z.B. die Bereitstellung des Komposit-Katalysators aus Bismut (III)- und Kupfer (II)-oxid, Tabelle 25, Seite 27) wiederholt verwendet.

Tabelle 26: Erstellter Datensatz über den Energieverbrauch, Umweltemissionen und Abwasser bei der Produktion von Chemikalien des Industriepark Gendorf [219].

Input	Menge	Output	Masse
Erdgas	$7,64 \cdot 10^{-5} \text{ m}^3$	Produkt	1 kg
Leichtöl	$6,99 \cdot 10^{-8} \text{ kg}$	Emissionen	
Dampf	$2,49 \cdot 10^{-4} \text{ GJ}$	CO ₂	0,16 kg
Strom	0,57 kWh	NO _x	0,06 g
Produktionsanlage der chemischen Industrie *	$5,97 \cdot 10^{-12} \text{ unit}$	SO ₂	1,2 mg
		Abwasser	
		Wasser	23,4 kg
		NH ₄	0,15 mg
		Cl	0,28 g
		N	0,69 mg
		SO ₄	89 mg

* Es wurde eine Produktionsanlage mit einer Lebensdauer von 100 Jahren angenommen (ecoinvent- Datensatz *chemical factory construction, organics [RER]* [220]). Die Produktionsmenge wurde mit den Angaben aus der Umwelterklärung des Industriepark Gennendorf [219] auf 1 675 800 t pro Jahr angepasst.

Pharmazeutische Weiterverarbeitung und Herstellung der MRT-Kontrastmittel

Nach der Herstellung der NPF oder Gadovist® als Referenzprodukt sind weitere Schritte erforderlich, bevor die Materialien als Kontrastmittel in der MRT-Diagnostik verwendet werden können, u.a. das Abfüllen der injizierbaren Suspension unter sterilen Bedingungen, die Verpackung und der Transport des pharmazeutischen Endprodukts. Um diese nachgeschalteten Prozessschritte im Prozesssystem zur Bewertung der Produktlebenszyklen abzubilden wurden generische Daten aus der Umwelterklärung von TEVA Pharmaceutical Industries [221] berücksichtigt (Tabelle 27). Der Datensatz wurde unter Verwendung von ecoinvent-Datensätzen modelliert.

Tabelle 27: Datensatz zur pharmazeutischen Weiterverarbeitung und Herstellung der MRT-Kontrastmittel [221].

Input	Menge	Output	Masse
Pharmazeutische Produktionsanlage*	5,49·10 ⁻¹⁰ unit	Kontrastmittel	1 kg
Transport und Logistik**		Emissionen	
Benzin	2,13 g	CO ₂	0,98 kg
Instandhaltung Fahrzeuge	7,69·10 ⁻⁷ unit	NO _x	1,00 g
Konstruktion Lastkraftwagen	7,69·10 ⁻⁷ unit	SO ₂	0,19 g
Verpackungsmaterialien***			
Papier	0,33 kg		
Glas	0,36 kg		
Pappkarton	0,33 kg		
Sterilisierung****			
Wasser	1,16·g		
Stahl	1,12 mg		
Energieverbrauch			
Erdgas	0,21 m³		
Heizöl	6,25 g		
Stromverbrauch	1,66 kWh		

* 1 unit = 1 Produktionsanlage mit einer Lebensdauer von 100 Jahren und einer Produktionsmenge von 18.200 t/a

** Flotte aus 14 Lastkraftwagen, welche 13.341 km pro Wagen im Jahr fahren bei einem Verbrauch von 27,7 L Benzin / 100 km mit einer Dichte von 0,75 kg/L.

*** Repräsentative Daten in der Verpackung eines Endproduktes: Annahme einer Abfüllung der Kontrastmittel in Injektionsflaschen, Beilage der Patienten- und Anwendungsinformationen sowie einer Abpackung von Produktchargen in Kartons für den Transport.

**** Annahme einer Sterilisation von 2618 t Produkt im Jahr bei einem Verbrauch von 15 L Wasser pro 540 kg Produkt in einem Autoklav mit einer Kapazität von 700 kg und einer angenommenen Lebensdauer von 10 Jahren [221, 222].

MRT-Behandlung

Für einen Vergleich der Umweltwirkungspotenziale gegenüber den Herstellungsverfahren (s. Ziel und Zweckbestimmung, Seite 35) wurde die medizinische Anwendung der NPF in der MRT-Diagnostik als Teil des Produktsystems modelliert (Abbildung 9, Seite 36).

Die Angaben zur Herstellung und dem Betrieb eines Magnetresonanztomographen (MRT) basierten auf Produktinformationen des MAGNETOM Prisma [49]. Der Energiebedarf, Roh- und Betriebsstoffe sowie Verpackungsmaterialien sind in Tabelle 28 zusammengefasst. Der Primärenergiebedarf des MAGNETOM Prisma wurde in Endenergie umgerechnet, welche dem Verbraucher zur Verfügung steht (hier sind Krankenhäuser oder Arztpraxen gemeint, wo MRT-Geräte betrieben werden). Der Anteil des Endenergieverbrauchs am Primärenergieverbrauch liegt in Deutschland zwischen 60 % bis 65 % [223], weshalb ein mittlerer Umrechnungsfaktor von 0,625 (62,5 %) verwendet wurde. Ein Datensatz über Sperrholz wurde repräsentativ für Holz als Verpackungsmaterial verwendet. Es wurde von Fichtensperrholz mit einer Dichte von 500 kg/m³ ausgegangen, um die Masse für den verwendeten ecoinvent-Datensatz *plywood production, for outdoor use [RER]* in m³ umzurechnen. Daneben wurden

weitere Gerätschaften und Zubehör abgebildet, z.B. ein Computer und ein Hochdruckinjektor [224] zur Verabreichung des Kontrastmittels. Eine Gegensprechanlage wurde für die Kommunikation zwischen dem Personal außerhalb und dem Patienten im Tomographen berücksichtigt [225].

Tabelle 28: Massen- und Energiebilanz für eine MRT-Behandlung von 90 min.

	Material	Mengen
MRT-Herstellung und Verpackung	Anorganische Materialien	525,4 kg
	Helium	312 kg
	Nichteisenmetalle und Legierungen	7952 kg
	Organische Materialien	4,8 kg
	Pappe	36,4 kg
	Polypropylen	870 kg
	Sperrholz	238 kg (0,48 m ³)
	Stahl	4811 kg
MRT-Betrieb und Zubehör	Strombedarf	844 MWh
	Strombedarf	0,03 MWh
	Injektionseinheit*	43,4 kg
	Computer**	1 unit

* Keine näheren Angaben zum Aufbau und verwendeten Materialien [224]. Eine anteilige Herstellung aus Stahl wurde angenommen und ein repräsentativer ecoinvent-Datensatz (*market for steel, chromium steel 18/8 [GLO]*) verwendet. Angenommene Lebensdauer der Injektionseinheit von 5 Jahren.

** Angenommene Lebensdauer des Computers von 5 Jahren.

Bestimmung der Ressourcenverfügbarkeit

Es bestehen mögliche Vorteile in der Ressourcenverfügbarkeit von Eisen gegenüber Gadolinium, welches als Element der Seltenen Erden zu den kritischen Ressourcen zählt [144]. Die möglichen Vorteile in der Ressourcenverfügbarkeit von Eisen gegenüber Gadolinium sollten in der Bewertung der NPF berücksichtigt werden. Hierfür wurde die ESSENZ-Methode verwendet [167] mit der die geologische Verfügbarkeit und die sozioökonomische Verfügbarkeit der Ressourcen in neun Bewertungskategorien beurteilt wurde (Tabelle 29). Es wurden Charakterisierungsfaktoren CF für die jeweiligen Kategorien bestimmt, deren Berechnung im Anhang 3 (Seite 107) näher beschrieben ist. Analog zur Produktlebenszyklusanalyse wurde der jeweilige Charakterisierungsfaktor CF mit einer Quantität Q multipliziert (Gleichung 2, Seite 14). Für Q wurde die Massendosis der NPF (15 µmol Fe / kg Körpergewicht) und von Gadovist® (0,1 mmol Gd / kg Körpergewicht) eingesetzt. Damit wurde sich auf die funktionelle Einheit bezogen (Tabelle 12, Seite 37), was die möglichen Risiken in der Ressourcenverfügbarkeit in Relation zum Nutzen in der Verwendung als MRT-Kontrastmittel setzte.

Tabelle 29: Charakterisierungsfaktoren für die Bewertung der Ressourcenverfügbarkeit nach der ESSENZ-Methode.

Ressourcenverfügbarkeit	Definition der Bewertungskategorien	Charakterisierungsfaktor	
Geologische Verfügbarkeit		Eisen	Gadolinium
Abiotischer Ressourcenverbrauch	Vorkommen von Metallen und ihren Mineralen in der Erdkruste, ultimative Reserven.	3,30	$2,72 \cdot 10^{-2}$
Sozioökonomische Verfügbarkeit und Risiken			
Primärmaterialeinsatz	Beschreibt das Verhältnis, ob ein Metall und seine Minerale als Primärrohstoff aus den geologischen Vorkommen oder durch Rückgewinnung (Recycling) und Wiederverwertung aus anthropogenen Vorkommen verwendet wird.	$8,01 \cdot 10^9$	$8,15 \cdot 10^{11}$
Konzentration	Beschreibt den Markt zur Verfügbarkeit einer Ressource. Sind der Abbau, die Weiterverarbeitung und der Verkauf auf wenige Länder und Unternehmen beschränkt, bestehen ökonomische Risiken, wenn Länder den Abbau einschränken (bzw. einstellen) oder man von einem einzelnen Zulieferer abhängig ist.	Konzentration der Reserven $6,74 \cdot 10^{10}$	Konzentration der Reserven $9,16 \cdot 10^{11}$
		Konzentration der Produktion (Extraktionsrate) $1,65 \cdot 10^{11}$	Konzentration der Produktion (Extraktionsrate) $2,24 \cdot 10^{12}$
		Konzentration von Unternehmen: 0	Konzentration von Unternehmen $7,20 \cdot 10^9$
Handelshemmnisse	Beschreibt Einschränkungen im freien Handel mit der jeweiligen Ressource.	$8,73 \cdot 10^{11}$	$1,04 \cdot 10^{12}$

(Fortsetzung Tabelle 29)

Politische Stabilität	Beschreibt die Stabilität der politischen Systeme in den Ländern, wo die jeweilige Ressource abgebaut und gehandelt wird. Die politische Stabilität ist z. B. charakterisiert durch die Effektivität der jeweiligen Regierungen sowie die Rechtstaatlichkeit im Land.	$9,81 \cdot 10^{12}$	$3,69 \cdot 10^{12}$
Minenkapazität	Bewertet die Förderung der Ressource bei den bisher erschlossenen Minen und Förderstätten.	$6,86 \cdot 10^6$	$1,52 \cdot 10^5$
Realisierbarkeit von Explorationsvorhaben	Beschreibt gesetzliche, gesellschaftliche Rahmenbedingungen, welche den Abbau von Ressourcen und die Erschließung neuer Vorkommen einschränken.	$5,99 \cdot 10^{11}$	$9,33 \cdot 10^{11}$
Koppelproduktion	Beschreibt ob ein Metall und sein Mineral als Haupt- oder Koppelprodukt in Minen gefördert wird. Als Koppel- bzw. Nebenprodukt besteht ein Risiko in der Abhängigkeit der Verfügbarkeit vom geförderten Hauptprodukt.	0	$3,40 \cdot 10^9$
Preisschwankungen	Veränderung der Rohstoffpreise. Häufige Veränderungen stellen ein Risiko in der Kostenabschätzung zur Materialbeschaffung dar.	$8,39 \cdot 10^5$	$7,49 \cdot 10^{10}$
Nachfragewachstum	Ein überhöhter Bedarf kann ein Risiko in der Versorgungssicherheit darstellen.	$1,15 \cdot 10^{10}$	$4,01 \cdot 10^5$

Technologische Reife und Arbeitssicherheit

Das Konzept der technologischen Reife wurde entwickelt, um neue Technologien in ihrem Stand der Entwicklung zu beurteilen [171]. Es wurde verwendet, um die Herstellungsverfahren der Nanopartikel-Formulierungen (NPF) in einer möglichen technischen Maßstabsvergrößerung zu beurteilen. Hierfür wurde eine Literaturrecherche durchgeführt, um Technologien für ein mögliches Prozessdesign zu identifizieren. Durch die Zuordnung eines von neun *technology readiness level*'n (TRL) (Tabelle 30) wurde der Stand der Technik zur Maßstabsvergrößerung der Herstellungsverfahren bewertet.

Potenzielle Risiken und Herausforderungen bei der Gewährleistung der Arbeitssicherheit wurden zudem in der Betrachtung eines theoretischen zukünftigen Produktionsprozesses der NPF analysiert. Die Risikobewertung baute dabei auf die Bestimmung des TRL auf. Neben den Stand der Technik zur Maßstabsvergrößerung wurden in der Literatur beschriebene Technologien berücksichtigt, die in einem industriellen Setup zur Herstellung eines Kontrastmittels als pharmazeutisches Endprodukt verwendet werden könnten, z.B. für den Rohstofftransport während der technischen Verarbeitung, eine nachgelagerte Modifikation der NPF, die Abtrennung aus einem Reaktionsgemisch, (Re-)dispergierung, Reinigung, Sterilisation

Tabelle 30: Definition der *technology readiness level* (TRL) [171].

<i>technology readiness level</i>	Definition
TRL 1	Grundlagenforschung und Beobachtung von Grundprinzipien z.B. die Charakterisierung von grundlegenden Materialeigenschaften.
TRL 2	Es werden mögliche Anwendungen identifiziert, welche spekulativ sein können und noch nicht durch detaillierte experimentelle Analysen belegt sind.
TRL 3	Mögliche Anwendungen sind durch Experimente und Analysen in entscheidenden Funktionen und Eigenschaften belegt. – <i>proof of concept</i> –
TRL 4	Entwicklung eines grundlegenden Technologiekonzepts, z.B. das Zusammenbringen einzelner elektronischer Bauteile auf einer Platine und die Validierung von deren Funktion.
TRL 5	Die Technologie wird unter simulierten oder annähernd realistischen Anwendungsbedingungen in ihrer Funktionsweise getestet, z.B. die chemische Laborsynthese einer Substanz im kg-Maßstab.
TRL 6	Ein Prototyp wird entwickelt und funktioniert unter realen Anwendungsbedingungen, z.B. eine Reaktorsystem in einer Testanlage zur chemischen Produktion (kleinerer Produktionsmaßstab von ein paar Tonnen).
TRL 7	Eine Technologie kommt zur Anwendung in der industriellen Produktion. Die Prozess- und Technologieentwicklung sind zu diesem Zeitpunkt nahezu abgeschlossen, z.B. Anlagenbau und Testung des Reaktorsystems zur Anwendung in der chemischen Produktion von mehreren tausend bis zehntausend Tonnen im industriellen Maßstab.
TRL 8	Die Prozess- und Technologieentwicklung zur Anwendung in der industriellen Produktion sind abgeschlossen, z.B. letzte Arbeiten zur Prozessoptimierung einer industriellen Produktionsanlage vor der Inbetriebnahme.
TRL 9	Abschließen des letzten <i>bug fixing</i> (normalerweise im Zeitraum der ersten 30 Tage nach der Inbetriebnahme). Behebung kleinerer Fehler, z. B. die Änderung von Softwareeinstellungen, Prozessparametern oder eine Änderung der Betriebsabläufe für einen optimalen Betrieb.

und Verpackung. Die Ergebnisse wurden in Prozessschemata zusammengefasst und waren die Grundlage, um potenzielle Risiken zu identifizieren.

Nanospezifische Risiken wurden zusätzlich mit der Methodik des Stoffenmanager Nano [84] nach dem Ansatz des *Control Banding* bewertet [85]. Die Expositionsszenarien A-D wurden definiert (Tabelle 31), um mögliche nanospezifische Risiken zu analysieren, die während der Produktionsphase auftreten könnten. Das Gesamtrisiko wurde aus der Gegenüberstellung von Gefahrenpotenzial und Expositionswahrscheinlichkeit ermittelt (Abbildung 2, Seite 11). Notwendige Gefahrstoffinformationen der NPF über akute Toxizität, chronische Toxizität, Reizung der Augen und/oder der Haut, Kanzerogenität, Mutagenität und Reproduktionstoxizität lagen jedoch zum Zeitpunkt dieser Arbeit nicht vor.¹⁵ Es wurde sich daher auf Literaturangaben bezogen [153, 226]. Das Gefahrenpotenzial wurde hieraus abgeleitet und einer von fünf Gefahrengruppen I-V zugeordnet (I = kein bis sehr geringes Risiko, II = geringes Risiko, III = mittleres Risiko, IV = erhöhtes Risiko, V = sehr hohes Risiko). Die Expositionswahrscheinlichkeit wurde auf Basis einer genauen Beschreibung der Arbeitstätigkeit in den Expositionsszenarien A-D (Tabelle 31) unter Verwendung des Online-Tools für den Stoffenmanager Nano¹⁶ berechnet (1 = niedrig, 2 = mittel, 3 = hoch, 4 = sehr hoch). Die detaillierten Angaben über z.B. Dauer und Wiederholung der Tätigkeit, Raumgröße, Belüftung sowie Kontrollmaßnahmen zur Arbeitssicherheit finden sich im Anhang 4 (Tabelle A4.1 – A4.4, Seite 112). Das aus der Gegenüberstellung von Gefahrenpotenzial und Expositionswahrscheinlichkeit resultierende Gesamtrisiko wurde dann mit einer Stufe von 1-3 klassifiziert (1 = kein bis niedriges Risiko, 2 = mittleres Risiko, 3 = hohes Risiko) (Abbildung 2, Seite 11).

Kostenanalyse

Die im Labormaßstab hergestellten NPF wurden in ihren möglichen Herstellungskosten von 10 mL einer Suspension mit einer Konzentration von 25 mg/mL vergleichend gegenübergestellt. Bei den NPF 1-11 handelte es sich um etablierte Produkte der chemicell GmbH und der micromod Partikeltechnologie GmbH, wo entsprechende Kosten der NPF in den Preiskatalogen unter den Handelsnamen fluidMAG-D, fluidMAG-ARA und nanomag®D entnommen wurden [81, 227]. Bei der NPF aus der Gas-Phasen-Synthese handelte es sich nicht um Marktprodukte, weshalb die Kosten basierend auf Angaben zu Material-, Energie-, Personal- und Gemeinkosten der AG Müller bestimmt wurden. Die Berechnung erfolgte unter Verwendung eines internen Kostenschlüssels der micromod Partikeltechnologie GmbH.

¹⁵ Es war eine sechsmonatige *in vivo*-Studie der NPF geplant. Die Ergebnisse über die Biodistribution sowie mögliche akute und Langzeiteffekte waren allerdings zum Zeitpunkt dieser Arbeit noch ausstehend.

¹⁶ <https://nano.stoffenmanager.nl/>

Tabelle 31: Expositionsszenarien zur Risikobewertung in der Arbeitssicherheit eines Produktionsprozesses der Nanopartikel-Formulierungen (NPF).

Szenario	Risikoanalyse
A	<p>Herstellung der NPF in einer geschlossenen Produktionsanlage bei einer Kontrolle durch Arbeitnehmer in einem separaten Kontrollraum.</p> <p>A.1: Nasschemische Synthese der NPF 1, 4, 6, 9, 10, 11 unter Annahme der Produktion in einer Rührkesselskaskade oder mittels Mikroreaktionstechnik.</p> <p>A.2: Gas-Phasen-Synthese von NPF 13 in einer Anlage zur Laservaporisation, welche sich aus drei CO₂-Lasersystemen und drei Vaporisationskammern zusammensetzt.</p>
B	<p>Jährliche Wartung der Produktionsanlage mit möglicher Exposition des Wartungspersonals durch Rückstände der NPF. In der nasschemischen Synthese wird von Rückständen einer Suspension ausgegangen. Das Suspensionsmedium könnte hierbei (anteilig) verdunstet sein und die NPF durch die Aufkonzentration oder als feuchter Rückstand z.T. agglomeriert sein. Bei der Gas-Phasen-Synthese würde ein direkter Kontakt mit dem Nanopulver bestehen, welches als trockenes Pulver leicht aufgewirbelt werden kann und das Personal einer Exposition eines Aerosols im menschlichen Einatmungsbereich ausgesetzt wäre.</p> <p>Betrachtung des jeweiligen Szenarios unter Verwendung unterschiedlicher Arbeitsschutz-ausrüstung des Wartungspersonals:</p> <p>B.1: keine B.2: Filtermaske FFP2 B.3: Vollgesichts-Atemschutzgerät TMP3</p>
C	<p>Aseptisches Abfüllen und Verpacken der Suspension der NPF als steriles pharmazeutisches Endprodukt im Reinraum. Betrachtung einer möglichen Veränderung der Expositionswahrscheinlichkeit bei Verwendung eines offenen Abfüllsystems (C.1) oder eines geschlossenen Abfüllsystems (C.2), z.B. in einer Glove-Box.</p>
D	<p>Lagerung und Transport (Auslieferung) des pharmazeutischen Endproduktes</p>

Mehrkriterien-Analyse (MCDA)

Die Methodik einer MCDA hat zum Ziel komplexe Entscheidungen mit mehreren Entscheidungskriterien bei unterschiedlichen Alternativen zu unterstützen. Die MCDA ist nach DIN CEN / TS 16937 [43] empfohlen, um nach der Risiko-Nutzen-Analyse zu einer Entscheidung über bestgeeignete Nanopartikel-Formulierungen (NPF) zu gelangen (Tabelle 3, Seite 7). Die Methodik wurde dabei im Bewertungsansatz verwendete, um die Vielzahl der Daten aus der Risiko- und Nachhaltigkeitsbewertung der NPF für eine Entscheidungsfindung zusammenzuführen.

Ein Bewertungsmodell für die MCDA wurde unter Verwendung der Software DecernsMCDA DE v1.26 [228] entwickelt, welches alle Kriterien des Bewertungsansatzes umfasste. Die Modellebenen sind in Tabelle 32 abgebildet. Um die heterogenen Daten in einem einheitlichen Format abzubilden wurde eine Codierung von 0 bis 1 definiert. Die 1 galt als „positiv“ (Argumente zur Entscheidung für eine NPF), während 0 „negativ“ war (Argument zur Entscheidung gegen eine NPF). Die Angaben zur Umrechnung der Daten sind in Tabelle 32 zusammengefasst.

Eine unterschiedliche Deutung der Argumente für oder gegen die NPF wurde durch die Befragung der Projektpartner und deren unterschiedlicher Perspektive mitberücksichtigt (Tabelle 33, Seite 58). Dabei sollten die Partner die Relevanz der Themenbereiche im MCDA-Modell mit einer Bewertung von 1-6 angeben, wobei 1 die höchste und 6 die niedrigste Relevanz hatte. Die Gewichtungen wurden unter

Verwendung der Promothee-Methode eingepflegt (Gleichung 6) und der jeweils resultierende *Net Flow* des MCDA-Modells ausgewertet (Gleichung 7) (vgl. Seite 16-17). Die *Net Flow*'s aller untersuchten Wichtungen der Ergebnisse wurden wiederum in ein zweites MCDA-Modell übertragen (Abbildung 11, Seite 58), um die Präferenz der verschiedenen NPF bei der unterschiedlichen Beurteilung und Priorisierung der Daten zu analysieren. Zudem wurden für eine Sensitivitätsanalyse die Gewichtungen in zwei Varianten im Modell eingetragen (Tabelle 34, Seite 58), um den Einfluss auf die Gesamtergebnisse zu untersuchen.

Tabelle 32: Angaben zu den eingetragenen Daten im Bewertungsmodell für die Mehrkriterien-Analyse. Definierte Codierung von 0 bis 1. (M_S = Sättigungsmagnetisierung, R_H = Hydrodynamischer Durchmesser, NPF = Nanopartikel-Formulierung, PDE = *Permitted daily exposure*, KG = Körpergewicht, SBF = *Simulated body fluid*, ALF = *Artificial lysosomal fluid*, FU = Funktionelle Einheit, AP = *Acidification potential*, GWP = *Global warming potential*, EP = *Eutrophication potential*, POCP = *Photochemical ozone creation potential*, ODP = *Ozone depletion potential*, ETP = *Ecotoxicity potential*, HTP = *Human toxicity potential*, TRL = *Technology readiness level*)

Themenbereich (Modellebene 1)	Bewertungskriterium (Modellebene 2)	Unterkategorien (Modellebene 3)	Datenabbildung in MCDA
Magnetische und bildgebende Eigenschaften	Sättigungsmagnetisierung		$\frac{M_S}{1000}$
	Hydrodynamischer Durchmesser		$1 - \frac{R_H}{100}$
Chemische Zusammensetzung	Elementare Verunreinigungen	Auftreten von Verunreinigungen	NPF enthält Verunreinigungen = 0 NPF enthält keine Verunreinigungen = 1
		Einhaltung PDE bei einer Dosis von 15 $\mu\text{mol Fe / kg KG}$	Verunreinigung oberhalb PDE = 0 Verunreinigung unterhalb PDE = 1
		Einhaltung PDE bei einer Dosis von 10 $\mu\text{mol Fe / kg KG}$	Verunreinigung oberhalb PDE = 0 Verunreinigung unterhalb PDE = 1
Stabilität und Degradation	Stabilität in SBF über 28 Tage		Keine Stabilität in SBF = 0 Stabilität in SBF = 1
	Degradation in ALF über 28 Tage		Keine Degradation in ALF = 0 Degradation in ALF = 1
	Stabilität in Wasser über 6 Monate		Keine Stabilität in Wasser = 0 Stabilität in Wasser = 1
Hämo-kompatibilität	<i>ex ovo</i> Hühnerei-modell	Tod	Effekt bei > 30 % = 0 Kein Effekt bei ≤ 30% = 1
		Thrombose	
		Lyse	
		Hämorrhagie	
	Hämolyse		Effekt = 0 Kein Effekt = 1
	Erythrozyten-aggregation		

(Fortsetzung Tabelle 32)

Umwelt- auswirkungen und Ressourcen- verfügbarkeit	Ökobilanzierung Herstellung für FU 15 µmol Fe / kg KG	AP	$1 - \frac{\text{Wirkungsindikator (NPF)}}{\text{Wirkungsindikator (Gadovist)}}$
		GWP	
		EP	
		POCP	
		ODP	
		HTP	
		ETP	
	Ökobilanzierung Herstellung für FU 10 µmol Fe / kg KG	AP	
		GWP	
		EP	
		POCP	
		ODP	
		HTP	
	Ökobilanzierung MRT	ETP	
		AP	
		GWP	
		EP	
		POCP	
		ODP	
	Ressourcen- verfügbarkeit	HTP	
		ETP	
	Ressourcen- verfügbarkeit	Physische Verfügbarkeit	
		Sozioökonomische Verfügbarkeit	
Technologische Reife, Arbeits- sicherheit und Kosten	Technologische Reife		$\frac{\text{TRL}}{10}$
	Risikobewertung in der Arbeits- sicherheit bei der Herstellung der NPF	Expositionsszenario A Produktion	$1 - \frac{\text{Risiko}}{10}$
		Expositionsszenario B Wartungsarbeiten	
		Expositionsszenario C Verpackung	
		Expositionsszenario D Lagerung und Transport	
	Kosten		$1 - \frac{\text{Kosten}}{1000}$

Tabelle 33: Befragung der Projektpartner zur Relevanz der Themenbereiche in der Mehrkriterienanalyse. (H = Herstellung, C = Physikochemische und biologisch toxikologische Charakterisierung, P = Zulassung als Arzneimittel, B = Bewertung, K = Klinische Anwendung)

Bewertung der Themenrelevanz										
Partner	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X
Sichtweise der Daten	H	H	H	C	P	P	B	K	K	K
Magnetische und bildgebende Eigenschaften	1	1	4	3	3	2	1	1	6	4
Chemische Zusammensetzung	1	1	2	1	2	3	1	1	5	5
Stabilität und Degradation	1	1	3	1	4	1	1	1	1	2
Hämokompatibilität	1	1	1	1	1	2	1	1	3	1
Umweltauswirkungen und Ressourcen-verfügbarkeit	1	1	6	4	6	4	2	3	2	6
Technologische Reife, Arbeitssicherheit und Kosten	1	1	5	1	5	3	1	2	4	3

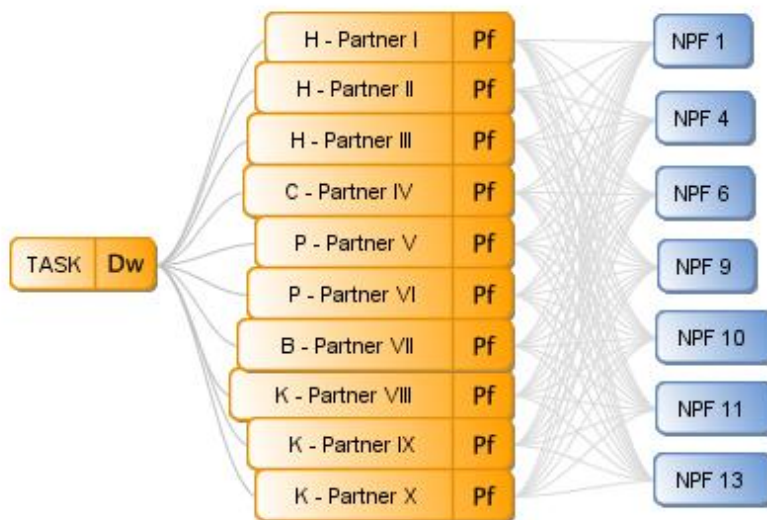


Abbildung 11: Zweites MCDA-Modell zur Auswertung der Nanopartikel-Formulierungen (NPF). Eine unterschiedliche Deutung der Argumente für oder gegen die NPF wurde durch die Befragung der Projektpartner I-X und deren unterschiedlicher Perspektive (H = Herstellung, C = Physikochemische und biologisch toxikologische Charakterisierung, P = Zulassung als Arzneimittel, B = Bewertung, K = Klinische Anwendung) mit berücksichtigt.

Tabelle 34: Gewichtung zur Relevanz der Themenbereiche und deren Übertragung in ein Bewertungsmodell für die Mehrkriterien-Analyse (MCDA). Sensitivitätsanalyse in Szenario A und B indem die Gewichtung von 1 bis 6 als entsprechende *direct weights* in zwei Varianten übertragen wurden.

Wichtung	Szenario A	Szenario B
1 (hohe Priorität)	1,000	1,00
2	0,500	0,85
3	0,250	0,60
4	0,125	0,45
5	0,063	0,30
6 (Niedrige Priorität)	0,031	0,15

Ergebnisse in der Fallstudie über Eisenoxid-Nanopartikel

Eisenoxid-Nanopartikel stellen eine Alternative zu Gadolinium-Chelaten als Kontrastmittel in der bildgebenden MRT-Diagnostik dar. Neue Formulierungen könnten Nachteile von Gadolinium-Chelaten überwinden, wie den möglichen Nebenwirkungen im ZNS [141], einem unklaren Verbleib und Auswirkungen in der Umwelt [139] sowie der begrenzten Ressourcenverfügbarkeit von Gadolinium als kritisches Element der Seltenen Erden [144]. In einem zweistufigen Bewertungsansatz (Abbildung 8, Seite 32) auf der Grundlage von DIN CEN / TS 16937 (Tabelle 3, Seite 7) [43] sollten bestgeeignete Nanopartikel-Formulierungen (NPF) aus dreizehn Kern-Hülle Eisenoxid Nanopartikeln identifiziert werden (Tabelle 6, Seite 25).

Physikochemische Charakterisierung und Materialbeschreibung

Die Spezifikationen der NPF (Tabelle 6, Seite 25) orientierten sich an kommerziellen Kontrastmitteln, welche bereits zugelassen wurden [229]. Der hydrodynamische Durchmesser der Partikel war im Bereich von 150 ± 20 nm (Tabelle 35) und vergleichbar mit Feridex®. Die NPF 1-11 (Tabelle 6, Seite 25) waren in der Literatur bereits beschriebene *multicore* Nanopartikel [153, 164, 230], während es sich bei NPF 12 um einen *singlecore* Nanopartikel handelte [163, 164].

In der Röntgendiffraktometrie unterschieden sich die NPF in der Kristallitgröße der Eisenoxid-Kerne. Die NPF 1-5 entsprachen den Spezifikationen der Hersteller (Tabelle 6, Seite 25) mit einer Kristallitgröße ≤ 10 nm, wobei sich die NPF 1-3 mit einer Kristallitgröße von 9-10 nm und die NPF 4-5 mit einer Größe von 5-6 nm unterschieden (Tabelle 35). Die NPF 6-11 waren dagegen in ihrer Kristallitgröße von 12 nm identisch und entsprachen ebenfalls den Spezifikationen des Herstellers mit ≤ 15 nm (Tabelle 6, Seite 25). Die NPF 12 hatte die geringste Kristallitgröße des Eisenoxid-Kerns mit 4,5 nm. Zusätzlich konnten die NPF in der XRD-Messung in ihren Eisenoxid-Modifikationen nach Magnetit (NPF 1-11) und Maghemit (NPF 12) unterschieden werden. Die Raman- Spektroskopie erlaubte zudem eine weitere Differenzierung der Eisenoxid-Modifikationen. Bei den NPF 1-5 handelte es sich um reine Magnetit-Partikel, während die NPF 6-11 eine Mischphase aus Magnetit und Maghemit kennzeichnete.

Daneben wurden die NPF hinsichtlich ihrer Oberflächenladung in ihrem Zeta-Potenzial untersucht (Tabelle 35). Nach Clogston und Patri [231] gelten Nanopartikel mit einem Zeta-Potenzial zwischen -10 und +10 mV als neutral, während ein Zeta-Potenzial von -30 mV als schwer anionisch (negativ) und +30 mV als schwer kationisch (positiv) gilt. Der überwiegende Teil der untersuchten NPF war hier neutral. Einzig die mit PEI umhüllten NPF 2 und 3 hatten ein positives Zeta-Potenzial, während die NPF 4 mit einer Hülle aus Glucuronsäure und die NPF 12 mit einer Matrix aus Siliziumdioxid ein negatives Zeta-Potenzial aufzeigten.

Tabelle 35: Physikochemische Charakterisierung der Nanopartikel-Formulierungen (NPF) [164].

NPF	Hydrodynamischer Radius in nm	Kristallitgröße in nm	Eisenoxid-Modifikation		Zeta-Potenzial in mV (Oberflächenladung)	
			XRD	Raman-Spektroskopie		
1	130	9,8	Magnetit	Magnetit	0,97	Neutral
2	136	10,6	Magnetit	Magnetit	78,36	Positiv
3	140	9,5	Magnetit	Magnetit	60,98	Positiv
4	142	6,1	Magnetit	Magnetit	-31,30	Negativ
5	140	5,5	Magnetit	Magnetit	22,60	Neutral-Positiv
6	145	12	Magnetit	Magnetit, Maghemit	3,74	Neutral
7	137	12	Magnetit	Magnetit, Maghemit	4,47	Neutral
8	134	12	Magnetit	Magnetit, Maghemit	3,02	Neutral
9	143	12	Magnetit	Magnetit, Maghemit	10,02	Neutral
10	135	12	Magnetit	Magnetit, Maghemit	17,36	Neutral-Positiv
11	144	12	Magnetit	Magnetit, Maghemit	12,86	Neutral
12	136	4,5	Kristallines Eisenoxid	n.a.	-36,20	Negativ

Magnetische und bildgebende Eigenschaften

Eisenoxid-Nanopartikel haben einen Einfluss auf die Verkürzung der transversalen T2 und T2*-Relaxation zur Verbesserung des Bildkontrastes im MRT (Gleichung 8, Seite 33). Die transversale Relaxationszeit verkürzt sich u.a. durch eine hohe Sättigungsmagnetisierung bei einem kleinen hydrodynamischen Radius. Deshalb wurden diese zwei Kriterien als Indikatoren zur vergleichenden Bewertung der möglichen bildgebenden Eigenschaften der NPF herangezogen.

Die NPF unterschieden sich dabei im hydrodynamischen Radius nicht wesentlich (Tabelle 35), dagegen aber in ihrer Sättigungsmagnetisierung (Tabelle 36). Es war eine starke Schwankung der Sättigungsmagnetisierung der NPF 1-5 von 40,0 bis 77,1 Am²/kg festzustellen, obwohl die Magnetit-Kernpartikel alle über das nasschemische Syntheseverfahren A hergestellt wurden. Die magnetischen Eigenschaften von Eisenoxid-Nanopartikeln sind stark größenabhängig¹⁷ [148] und die NPF 1-5 zeigten in den XRD-Messungen deutliche Unterschiede in den Kristallitgrößen von 5,5 bis 10,6 nm (Tabelle 35), welche mit der Sättigungsmagnetisierung korrelierten (Tabelle 36). Die NPF 6-11 aus dem nasschemischen Syntheseverfahren B hatten dagegen eine identische Kristallitgröße von 12 nm,

¹⁷ Die Abhängigkeit der Sättigungsmagnetisierung von superparamagnetischen Magnetit-Nanopartikeln in wässriger Suspension wurde im Bereich von 4-12 nm untersucht. Die Sättigungsmagnetisierung der Nanopartikel mit einer Größe von 4, 6, 9 und 12 nm betrug 25, 43, 80 und 120 Am²/kg.

verbunden mit einer geringen Schwankung der magnetischen Eigenschaften (Sättigungsmagnetisierung von 54,4 bis 60,9 Am²/kg). Die Sättigungsmagnetisierung der NPF 6-11 war jedoch trotz der höheren Kristallitgröße gegenüber den NPF 1-3 niedriger. Die NPF 1-3 waren reine Magnetit-Nanopartikel, wohingegen es sich bei NPF 6-11 um Mischoxide aus Magnetit und Maghemit handelte (Tabelle 35). Durch den unterschiedlichen chemisch-strukturellen Aufbau¹⁸ der Eisenoxid-Modifikationen wird in Maghemit gegenüber Magnetit nur eine geringere Sättigungsmagnetisierung erreicht [232]. Die NPF 12 hatte mit 11,6 Am²/kg die niedrigste Sättigungsmagnetisierung. Der hohe Massenanteil an Siliziumdioxid von 63,3 m% (Tabelle 37) führte zu einer deutlichen Reduktion der Sättigungsmagnetisierung [163] gegenüber NPF 1-11.

Ein Schwellenwert der Sättigungsmagnetisierung in der Verkürzung der transversalen Relaxivität und der Bildgebung für die MRT-Diagnostik lässt sich in der Literatur jedoch nicht finden und die Angaben variieren stark [148, 233-236]. Gemessenen Sättigungsmagnetisierungen der ehemals zugelassenen Kontrastmittel Resovist® und Feridex® liegen hier im Bereich von 40 bis 80 Am²/kg [234, 237, 238]. Alle NPF bewegten sich in ihrer Sättigungsmagnetisierung in diesem Bereich (Tabelle 36) mit Ausnahme von NPF 12.

Tabelle 36: Sättigungsmagnetisierung M_s der Nanopartikelformulierungen (NPF) [164].

NPF	1	2	3	4	5	6	7
M_s [Am ² /kg]	65,6	73,4	77,1	40,0	54,3	60,6	56,6
NPF	8	9	10	11	12	13	
M_s [Am ² /kg]	60,4	60,9	54,4	59,1	11,6	72,2	

Elementare Verunreinigungen

Da die ausgewählten NPF als intravenös verabreichte Kontrastmittel Anforderungen als Parenteralia erfüllen müssen, wurde die Übereinstimmung der chemischen Zusammensetzung mit den Anforderungen an elementare Verunreinigungen in Arzneimitteln nach ICH-Q3D bewertet [166]. Entsprechend dem Eisengehalt wurden hypothetische Massendosen in einem zukünftigen diagnostischen Produkt basierend auf Dosen der früheren Kontrastmittel Resovist® (10 µmol Eisen / kg KG) und Feridex® (15 µmol Eisen / kg KG) für eine Person mit 70 kg berechnet. Die NPF 12 muss aufgrund des niedrigeren Eisengehalts von Maghemit in höheren Massendosen von 154 mg-231 mg pro Dosis verabreicht werden, während für die NPF 1-11 aus Magnetit eine mögliche Massendosis von

¹⁸ Magnetit und Maghemit haben eine inverse Spinell-Struktur. Spinelle bestehen in ihrer grundlegenden Kristallstruktur aus einem kubisch dichtest gepackten Sauerstoffionengitter. Entlang des Gitters befinden sich Tetraeder- und Oktaederlücken pro Einheitszelle. Die Lücken sind anteilig mit Metallionen (Eisenionen) besetzt. Im Magnetit (Fe₃O₄) werden die Tetraederlücken von dreiwertigen Eisenionen besetzt, wohingegen die Oktaederlücken, sowohl von zwei- als auch von dreiwertigen Eisenionen besetzt sind. Bei Maghemit (γ-Fe₂O₃) besetzen dagegen eine geringere Anzahl dreiwertiger Eisenionen die Gitterlücken, was zu einem geringeren magnetischen Moment und einer geringeren Sättigungsmagnetisierung führt.

Ergebnisse in der Fallstudie über Eisenoxid-Nanopartikel

54-81 mg bestimmt wurde (Tabelle 12, Seite 37). Die XRF-Messungen der NPF (Tabelle 37) zeigten einzig für die NPF 1-4 und NPF 12 vorhandene Verunreinigungen von Chrom, Nickel, Mangan und Zink. Allerdings würden nach ICH-Q3D [166] die zulässigen Grenzwerte der täglichen Aufnahme (*permitted daily exposure* = PDE) bei parenteraler Applikation nicht überschritten (Tabelle 38). Einzig im Falle von NPF 12 könnten Nickelverunreinigungen (die aus dem verwendeten Ausgangsmaterialien bei der Herstellung herrührten) oberhalb der zulässigen PDE liegen, falls eine höhere Dosis von 231 mg erforderlich wäre. Bei den NPF 5-11 waren dagegen keine elementaren Verunreinigungen vorhanden.

Tabelle 37: Chemische Zusammensetzung der Nanopartikel-Formulierungen (NPF).

NPF	XRF-Analyse		NPF	XRF-Analyse	
	Element/Verbindung	Massenanteil [%]		Element/Verbindung	Massenanteil [%]
1	H ₂ O	95,30	2	H ₂ O	94,60
	Fe ₃ O ₄	4,62		Fe ₃ O ₄	5,37
	Cr	76 ppm		Mn	0,01
3	H ₂ O	90,60	4	H ₂ O	97,00
	Fe ₃ O ₄	9,40		Fe ₃ O ₄	2,90
	Cr	63 ppm		Mn	71 ppm
	Mn	0,02			
	Ni	27 ppm			
	Zn	23 ppm			
5	H ₂ O	97,30	6	H ₂ O	98,50
	Fe ₃ O ₄	2,65		Fe	1,51
7	H ₂ O	98,50	8	H ₂ O	98,40
	Fe	1,44		Fe	1,56
	S	0,02			
9	H ₂ O	98,30	10	H ₂ O	98,00
	Fe	1,63		Fe	1,87
				S	0,03 ppm
11	H ₂ O	98,30	12	SiO ₂	63,30
	Fe	1,68		Fe ₂ O ₃	36,29
				K	0,28
				Mn	0,06
				S	0,06
				Ni	0,01
				Zn	85 ppm

Tabelle 38: Bewertung der elementaren Verunreinigungen der Nanopartikel-Formulierungen (NPF) bei parenteraler Darreichung. (KG = Körpergewicht, PDE = *permitted daily exposure*)

		Elementare Verunreinigungen in µg pro Dosis für Person mit 70 kg			
NPF	Dosis [µmol Fe / kg KG]	Cr (PDE = 1070 µg)	Mn (PDE = 250 µg)	Ni (PDE = 22 µg)	Zn (PDE = 1300 µg)
1	10	4 < PDE			
	15	6 < PDE			
2	10		5 < PDE		
	15		8 < PDE		
3	10	3 < PDE	11 < PDE	1 < PDE	1 < PDE
	15	5 < PDE	16 < PDE	2 < PDE	2 < PDE
4	10		4 < PDE		
	15		6 < PDE		
12	10		92 < PDE	15 < PDE	13 < PDE
	15		139 < PDE	23 > PDE	20 < PDE

Hämokompatibilität

Nach der Injektion der NPF als Kontrastmittel kann es unmittelbar zur Interaktion mit negativer Wirkung auf die Blutzellen in der Blutbahn kommen. Die Hämolyse, eine Zerstörung der Erythrozytenmembran, gefolgt von der Freisetzung von Hämoglobin wurde hierbei quantifiziert. Weiterhin wurde die Erythrozytenaggregation untersucht, welche zu einer Erhöhung der Blutviskosität und der Blutgerinnung führen kann, was ein mögliches Thromboserisiko darstellt [239]. In beiden Fällen zeigten keine der NPF einen Effekt, mit Ausnahme der mit PEI umhüllten und positiv geladenen NPF 2 und NPF 3, deren elektrostatischen Wechselwirkungen mit negativ geladenen funktionellen Gruppen entlang der Zelloberfläche bekannt ist [240].

Um eine annähernde *in vivo* Applikation in die Blutbahn zu simulieren, wurden die Nanopartikel zusätzlich im schalenlosen Hühnereimodell untersucht. Bei den neutral und negativ geladenen NPF traten keine toxikologischen Wirkungen auf. Einzig bei NPF 9 zeigte sich ein geringer thrombotischen Effekt. Hierbei handelte es sich wahrscheinlich um einen größenbedingten Effekt, welcher beim Durchfluss der Nanopartikel in Blutbahnen mit geringerem Durchmesser im Hühnereimodell auftreten kann [153]. Die mit kationischen Polymeren (PEI) umhüllten NPF 2 und 3 verursachten dagegen immer Thrombosen in den Blutsystemen der Hühnerembryos.

Stabilität und Degradation der Nanopartikel

In der Pharmakokinetik wird davon ausgegangen, dass die NPF nach der Injektion über den Transport im Blutkreislauf zu Zielorganen und -geweben für die MRT-Diagnostik gelangen [151, 241]. Im weiteren Verlauf werden die NPF wie Eisen metabolisiert, üblicherweise phagozytiert von Makrophagen und den Organen des retikuloendothelialen Systems, hauptsächlich Leber und Milz [151]. Der physiologische Abbau erfolgt dabei in gelöster Form in der sauren Umgebung von Lysosomen in Zellen.

Die Stabilität in *simulated body fluid* pH 7,4 (SBF) und die mögliche Degradation in *artificial lysosomal fluid* pH 4,5 (ALF) wurden hierbei als Indikatoren für die Pharmakokinetik untersucht. Alle NPF zeigten dabei Stabilität in SBF, ebenso wie eine vollständige Degradation in ALF über 28 Tage (Tabelle 39). Einzig durch eine mögliche passivierte Oberfläche durch die Siliziumdioxid Umhüllung [68], kam es zu einer langsameren und unvollständigen Degradation der NPF 12.

Tabelle 39: Stabilität in *simulated body fluid* pH 7,4 (SBF) und Degradation in *artificial lysosomal fluid* pH 4,5 (ALF) [164].

NPF	Degradation in SBF [%]			Degradation in ALF [%]		
	1 Tag	7 Tage	28 Tage	1 Tag	7 Tage	28 Tage
1	0	0	0	11	70	100
2	0	0	0	76	86	98
3	0	0	0	60	100	-
4	0	0	0	4	22	100
5	0	0	0	9	68	100
6	0	0	0	6	62	100
7	0	0	0	9	64	100
8	0	0	0	7	74	100
9	0	0	0	10	91	100
10	0	0	0	10	55	100
11	0	0	0	12	61	100
12	0	3	0	11	33	75

Langzeitstabilität in wässriger Suspension

Für Aussagen über die Haltbarkeit der NPF vor der Anwendung als Kontrastmittel wurde die Lagerstabilität der NPF in wässriger Suspension über sechs Monate verfolgt. Eine mögliche Aggregation oder der Abbau und Zerfall der Kern-Hülle Strukturen wurden über den hydrodynamischen Radius (Tabelle 40) und das Zeta-Potenzial (Tabelle 41) untersucht. Das Zeta-Potenzial blieb dabei mit zulässigen Schwankungen im Bereich von ± 10 mV zwischen den Messungen der NPF unverändert. Ebenso kam es bei der Messung des hydrodynamischen Durchmessers mit zulässigen Schwankungen von ± 20 nm zu keinen Veränderungen, mit Ausnahmen bei den NPF 5, 7, 8 und 12. Die vier genannten NPF zeigten einen Anstieg des hydrodynamischen Durchmessers. NPF 12 zeigte eine deutliche Aggregatbildung, welche jedoch unter Verwendung von Ultraschall reversibel war.

Tabelle 40: Stabilität in Wasser über 6 Monate, hydrodynamischer Radius in nm [164].

NPF	0 Tage	14 Tage	6 Monate
1	130	151	149
2	136	156	135
3	140	151	147
4	142	146	151
5	140	144	177
6	145	140	146
7	137	135	185
8	134	142	157
9	143	144	155
10	135	138	140
11	144	144	155
12	136	147	274

Tabelle 41: Stabilität in Wasser über 6 Monate, Zeta-Potenzial mV [164].

NPF	0 Tage	14 Tage	6 Monate
1	0,97	5,52	9,06
2	78,36	64,60	64,42
3	60,98	66,90	62,54
4	-31,30	-29,10	-27,70
5	22,60	24,40	23,00
6	3,74	10,92	13,86
7	4,47	10,04	16,68
8	3,02	2,99	19,42
9	10,02	13,08	19,28
10	17,36	21,16	21,62
11	12,86	18,30	21,24
12	-36,20	-24,70	-29,60

Zwischenevaluierung

Nach der Evaluierung in den Selektionskriterien 1-6 zur Eignungs- und Risikobewertung als Kontrastmittel wurde die Anzahl der NPF eingegrenzt (Abbildung 12). Die NPF 2 und 3 zeigten bluttoxische Effekte, während die NPF 5, 7 und 8 das definierte Selektionskriterium in der Lagerstabilität (Tabelle 40 und Tabelle 41) nicht erfüllten. Der hydrodynamische Radius der NPF 5, 7, 8 und 12 war nach sechs Monaten durch eine mögliche Aggregation der NPF erhöht (Tabelle 40). Die NPF 12 erfüllte daneben weitere Selektionskriterien nicht und zeigte u.a. die niedrigste Sättigungsmagnetisierung aller NPF (Tabelle 36, Seite 61). Die Sättigungsmagnetisierung war hierbei niedriger als gemessene Sättigungsmagnetisierungen der ehemals zugelassenen Präparate Feridex® und Resovist® [234, 238]. Es bestand das Risiko von zu schwachen magnetischen Eigenschaften für eine Verbesserung in der MRT-Bildgebung. Weiterhin konnten die NPF 12 in ALF nur unvollständig abgebaut werden (Tabelle 39) und bei einer höheren Massendosis > 15 µmol Fe/kg Körpergewicht könnten die elementaren Verunreinigungen die erlaubte PDE für eine parenterale Applikation überschreiten (Tabelle 38, Seite 63). Wegen der Ergebnisse aus der Eignungs- und Risikobewertung von NPF 12 kam es zu einer Reevaluierung in der Gas-Phasen-Synthese durch Laservaporisation (Abbildung 8, Seite 32). Das Verfahren ermöglicht neben den Mischoxiden auch die Synthese reiner

Ergebnisse in der Fallstudie über Eisenoxid-Nanopartikel

Nanopartikel-Formulierungen. Es war hier bekannt, dass der Siliziumdioxid-Gehalt die magnetischen Eigenschaften reduziert [163]. Eine alternative NPF 13 mit deutlich höherer Sättigungsmagnetisierung von 72 Am²/kg (Tabelle 36, Seite 61) konnte in früheren Arbeiten hergestellt werden [157]. Allerdings würde bei den Maghemit-Nanopartikeln ohne Silica-Beschichtung ein hohes Risiko der ROS-Bildung und einer cytotoxischen Wirkung nach der Injektion bestehen [68], weshalb von einer post-Modifizierung durch die Chemiesorption einer Stärke-Hülle ausgegangen wurde. Damit würde die NPF 13 bis auf die veränderte Eisenmodifikation mit der NPF 1 übereinstimmen und es wurde in einem hypothetischen Szenario von einer entsprechenden Eignung als Kontrastmittel ausgegangen.

Nach der Selektion von NPF 2, 3, 5, 7, 8 und 12 erfüllten somit insgesamt die NPF 1, 4, 6, 9, 10 und 11 alle Bewertungskriterien, unter Ergänzung der alternativen NPF 13 (Abbildung 12). Nachfolgend wurden die NPF für die weiterführende Entscheidungsfindung u.a. in ihrer ökologischen Nachhaltigkeit bewertet.

Eignungs- und Risikobewertung	Nanopartikel-Formulierungen NPF												
Selektionskriterium S	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
S 1 – Magnetische und bildgebende Eigenschaften													
S 2 – Chemische Zusammensetzung													*
S 3 – Hämostabilität nach der Injektion													*
S 4 – Stabilität in SBF über 28 Tage													*
S 5 – Degradation in ALF über 28 Tage													*
S 6 – Lagerstabilität in wässriger Suspension über 6 Monate													*
NPF für weiterführende Bewertung <u>zugelassen</u>	X			X		X			X	X	X		X
NPF für weiterführende Bewertung <u>nicht zugelassen</u>		X	X		X		X	X				X	
Legende: * Annahme: Materialeigenschaften von NPF 13 entsprechend NPF 1													
Selektionskriterium S erfüllt							Selektionskriterium S nicht erfüllt						

Abbildung 12: Zwischenevaluierung der Nanopartikel-Formulierungen nach der Eignungs- und Risikobewertung.

Produktlebenszyklusanalyse (LCA)

Die Produktlebenszyklusanalyse (LCA) ist ein nach ISO 14040/44 [55] standardisiertes allgemeines Verfahren, welches potenzielle Umweltwirkungen eines Produktsystems entlang seines Lebenszyklus bewertet, welcher bei den untersuchten Nanopartikel-Formulierungen (NPF) die Herstellung und die medizinische Anwendung umfasste.

Ökologisches Profil der Herstellungsverfahren und Hot-Spot-Analyse

In den ökologischen Profilen der Herstellungsverfahren konnten die Einflussgrößen identifiziert werden, welche zu den untersuchten Umweltwirkungskategorien (Tabelle 13, Seite 37) beitragen.

NPF 1 und NPF 4 wurden über den identischen Syntheseweg hergestellt (s. Die nasschemische Synthese A, Seite 26), weshalb die ökologischen Profile ähnlich sind (Abbildung 14 und Abbildung 14). Der Energieverbrauch während der Synthese der beiden NPF dominiert in allen Wirkungskategorien (Anteil des Energieverbrauch bei NPF 1: 89 % bis 97 % / NPF 4: 76 % bis 92 %), mit Ausnahmen in der Bewertung der potenziellen Öko- und Humantoxizität (Anteil des Energieverbrauch bei NPF 1: ETP 47 % und HTP 21 % / NPF 4: ETP 69 % und HTP 38 %).

Das Autoklavieren zur Sterilisation der NPF machte dabei über die Hälfte (56 %) des gesamten Energieverbrauchs aus. Glucuronsäure als Hüllmaterial von NPF 4 hat zudem einen erhöhten Anteil von 5-16 % in der Bewertung der Umweltwirkungskategorien. Die bei NPF 1 eingesetzte Stärke hatte dagegen einen geringeren Anteil von < 5 %. Jedoch bildeten die beiden Hüllmaterialien in der Bewertung der potenziellen Öko- und Humantoxizität mit einem erhöhten Anteil eine Ausnahme (Stärke bei NPF 1: ETP 48 % und HTP 21 % / Glucuronsäure bei NPF 4: ETP 69 % und HTP 38 %).

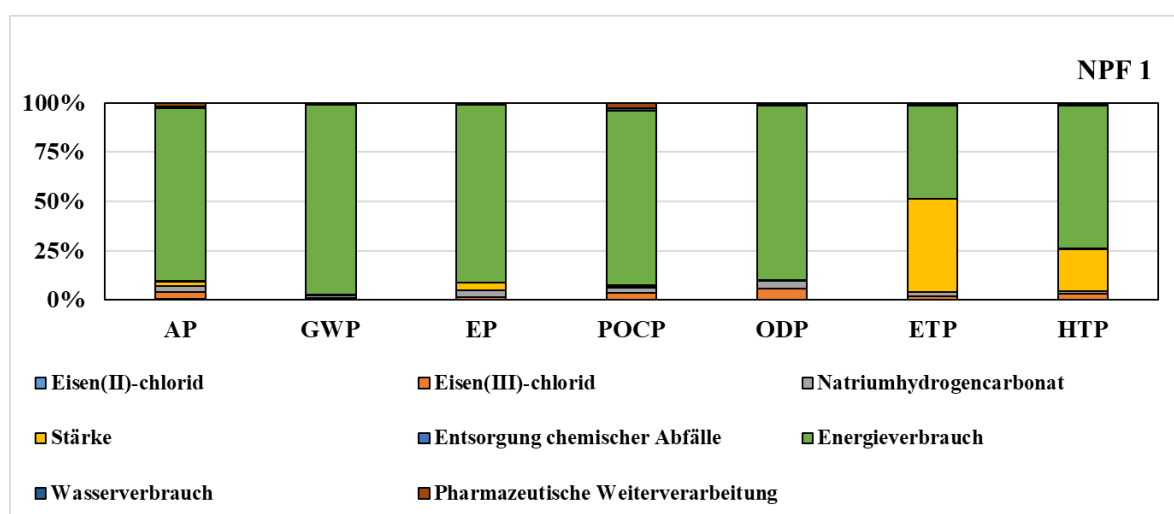


Abbildung 13: Ökologisches Profil der Nanopartikel-Formulierung NPF 1. (AP = *Acidification potential*, GWP = *Global warming potential*, EP = *Eutrophication potential*, POCP = *Photochemical ozone creation potential*, ODP = *Ozone depletion potential*, ETP = *Ecotoxicity potential*, HTP = *Human toxicity potential*)

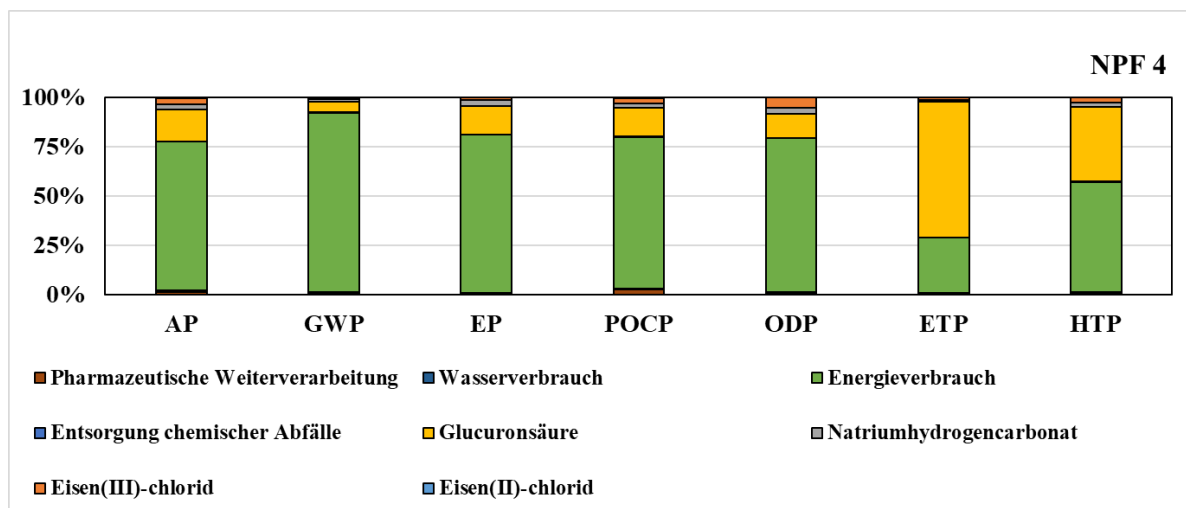


Abbildung 14: Ökologisches Profil der Synthese von Nanopartikel-Formulierung NPF 4. (AP = *Acidification potential*, GWP = *Global warming potential*, EP = *Eutrophication potential*, POCP = *Photochemical ozone creation potential*, ODP = *Ozone depletion potential*, ETP = *Ecotoxicity potential*, HTP = *Human toxicity potential*)

Die eingesetzte Stärke bei NPF 1 wird aus Kartoffeln extrahiert, während Glucuronsäure für die Synthese von NPF 4 enzymatisch über die Spaltung von Kartoffelstärke und der anschließenden Oxidation der erhaltenen Glucose gewonnen wird (Tabelle 24, Seite 45). Die Düngemittel beim Kartoffelanbau vor der Stärke-Extraktion beinhalten chemische Verunreinigungen von toxischen Schwermetallen [242], deren Eintrag in die Umweltkompartimente zu einem erhöhten Beitrag der Hüllmaterialien beim ETP und HTP führen. Daneben kommt es infolge der eingesetzten Düngemittel auch zu einem vermehrten Eintrag von Stickstoff und Phosphor in die Böden und Gewässer der Ökosysteme, was zur terrestrischen Versauerung und der Eutrophierung von Gewässern beiträgt [243] (Anteil von Stärke: AP 2 % und EP 4 % / Glucuronsäure: AP 16 % und EP 15 %).

Die NPF 6, 9, 10 und 11 wurden über einen alternativen nasschemischen Syntheseweg hergestellt (s. Die nasschemische Synthese B, Seite 26) und unterschieden sich in der Polymergröße der PEG-Umhüllung sowie dessen funktioneller Endgruppen (Tabelle 6, Seite 25). Jedoch hatte die unterschiedliche PEGylierung unter Verwendung verschiedener Ausgangskemikalien einen sehr geringen Einfluss in der Bewertung (Abbildung 15-18, Seite 69-70). Es dominierten die Bereitstellung von Dextran als Hüllmaterial und der Energieverbrauch für die Synthese in allen Umweltwirkungskategorien. Der Energieverbrauch macht dabei einen Anteil in den Wirkungskategorien von 8 % (POCP) bis 28 % (GWP) aus. Dextran als Hüllmaterial hatte dagegen einen Anteil in den Wirkungskategorien von 68 % (GWP) bis 89 % (POCP). Die beispielhaft für den GWP aufgeschlüsselte Dextran-Fermentation zeigt (Abbildung 19, Seite 71), dass die vorgelagerten Prozesse zur Bereitstellung von Ethanol

zur Fraktionierung des Dextran (Anteil von 19 % am GWP) sowie der Energie- (45 %) und Wasserverbrauch (22 %) im Verlauf des Fermentations-Prozesses den höchsten Anteil ausmachen.

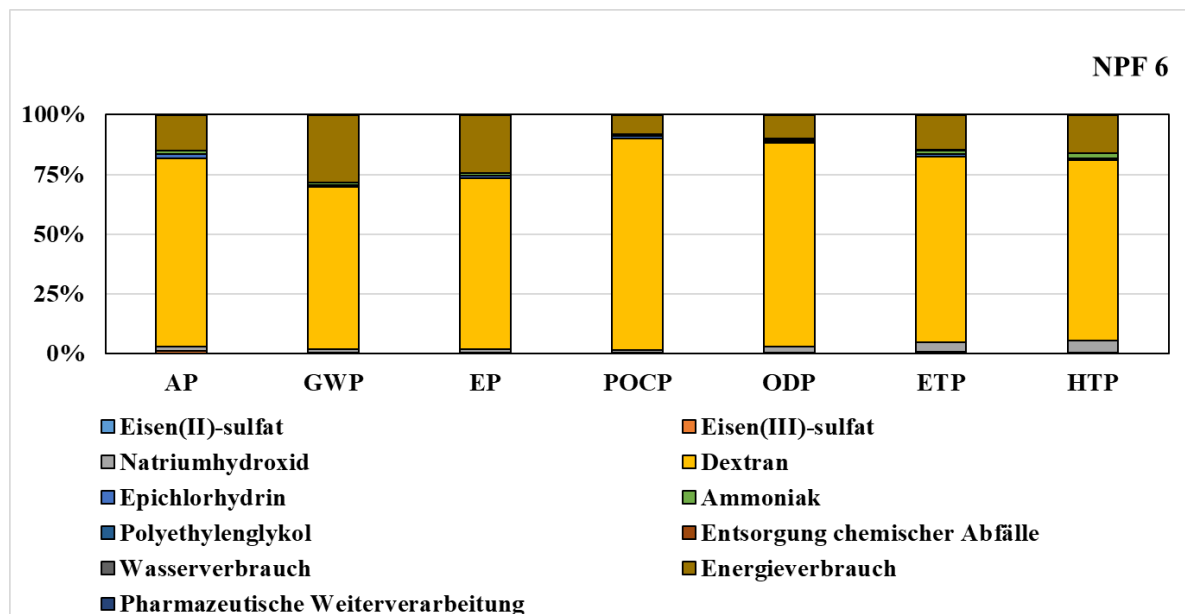


Abbildung 15: Ökologisches Profil der Synthese von Nanopartikel-Formulierung NPF 6. (AP = *Acidification potential*, GWP = *Global warming potential*, EP = *Eutrophication potential*, POCP = *Photochemical ozone creation potential*, ODP = *Ozone depletion potential*, ETP = *Ecotoxicity potential*, HTP = *Human toxicity potential*)

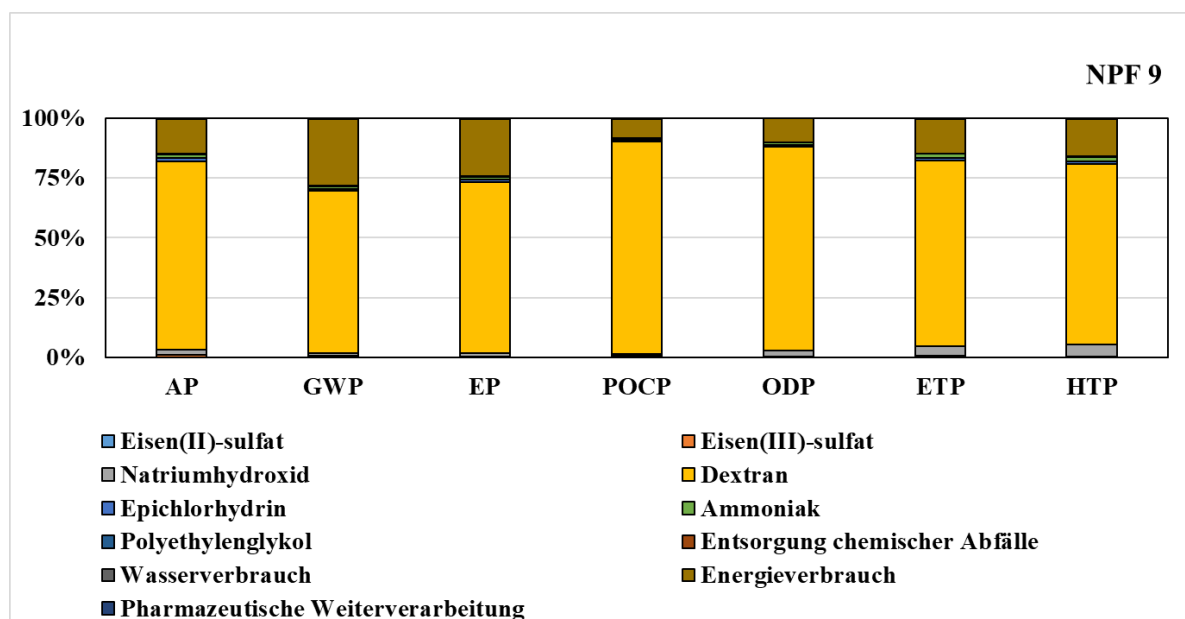


Abbildung 16: Ökologisches Profil der Synthese von Nanopartikel-Formulierung NPF 9. (AP = *Acidification potential*, GWP = *Global warming potential*, EP = *Eutrophication potential*, POCP = *Photochemical ozone creation potential*, ODP = *Ozone depletion potential*, ETP = *Ecotoxicity potential*, HTP = *Human toxicity potential*)

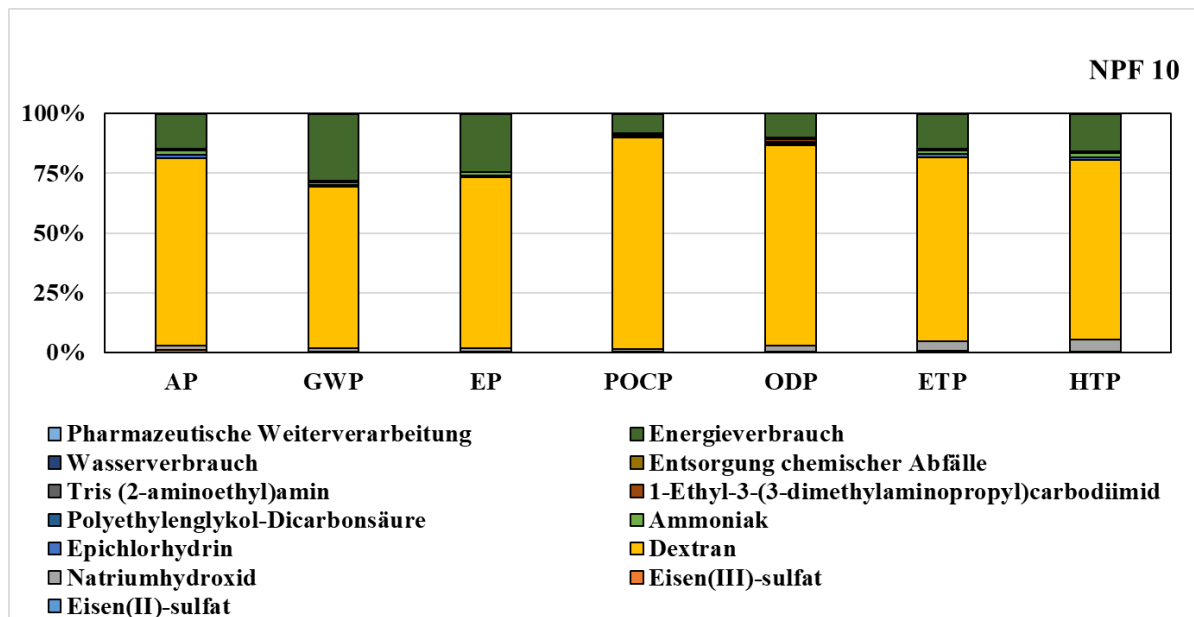


Abbildung 17: Ökologisches Profil der Synthese von Nanopartikel-Formulierung NPF 9. (AP = *Acidification potential*, GWP = *Global warming potential*, EP = *Eutrophication potential*, POCP = *Photochemical ozone creation potential*, ODP = *Ozone depletion potential*, ETP = *Ecotoxicity potential*, HTP = *Human toxicity potential*)

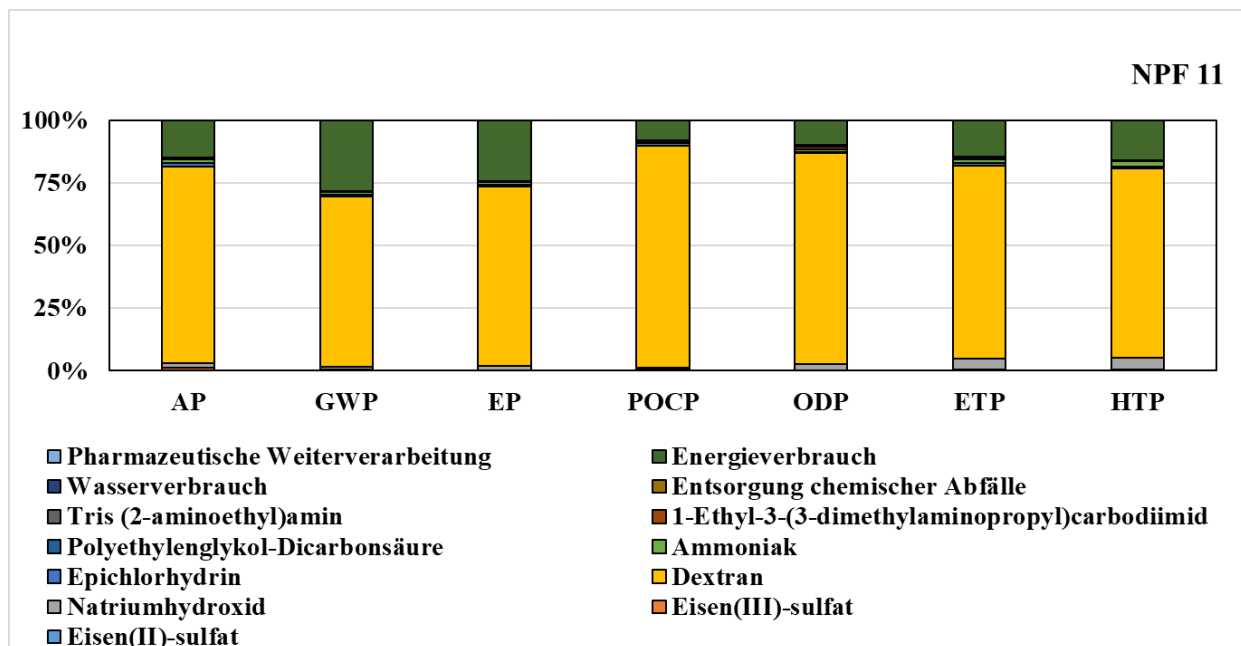


Abbildung 18: Ökologisches Profil der Synthese von Nanopartikel-Formulierung NPF 9. (AP = *Acidification potential*, GWP = *Global warming potential*, EP = *Eutrophication potential*, POCP = *Photochemical ozone creation potential*, ODP = *Ozone depletion potential*, ETP = *Ecotoxicity potential*, HTP = *Human toxicity potential*)

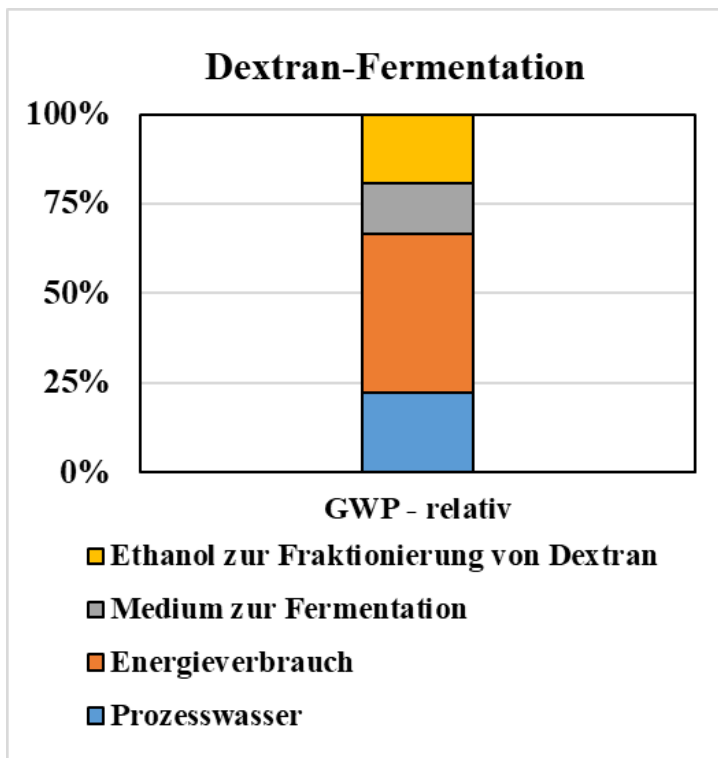


Abbildung 19: Global warming potential (GWP) der Dextran-Fermentation.

Abweichend zu den NPF 1, 4, 6, 9, 10 und 11, wurde die NPF 13 in der Gas-Phasen-Synthese durch Laservaporisation hergestellt (vgl. Seite 27). Dabei war das ökologische Profil des LAVA-Verfahrens (Abbildung 20) einzig durch den Beitrag des Energieverbrauchs des CO₂-Lasersystems und des angeschlossenen Hyfra-Kühlsystems gekennzeichnet ($\geq 99\%$ in allen Wirkungskategorien). Es wurden hierbei zwei mögliche Strategien für eine Optimierung des

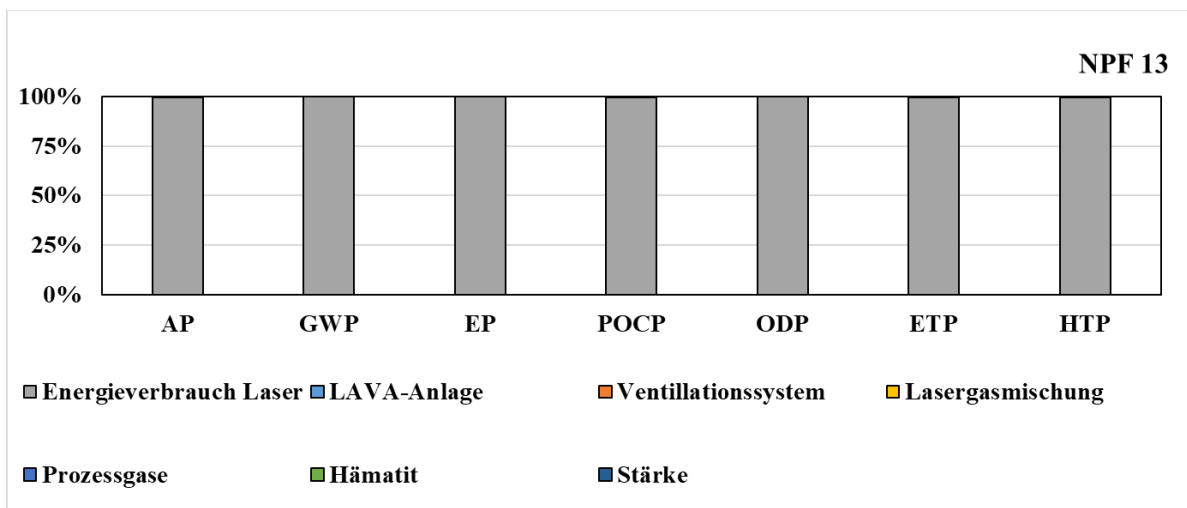


Abbildung 20: Ökologisches Profil der Gas-Phasen-Synthese von Nanopartikel-Formulierung NPF 13 durch Laservaporisation (LAVA). (AP = *Acidification potential*, GWP = *Global warming potential*, EP = *Eutrophication potential*, POCP = *Photochemical ozone creation potential*, ODP = *Ozone depletion potential*, ETP = *Ecotoxicity potential*, HTP = *Human toxicity potential*)

Energieverbrauchs im aktuellen LAVA-Prozessaufbau identifiziert. Eine Wiederverwendung von Abwärme durch die Installation einer Wärmepumpe am Kühlsystem – demonstriert in Laserschneidprozessen [184] – würde den Energieverbrauch im LAVA-Prozess um 45 % senken (gezeigt für das GWP, Abbildung 21). Weiterhin könnten neue Lasertechnologien, *Fiber*- oder *Disk*-Lasersysteme [185], den Energiebedarf des Lasersystems um 50 % verringern, was die Umweltwirkungspotenziale reduzieren würde. Das GWP war gegenüber dem nicht optimierten LAVA-Verfahren um 33 % verringert (Abbildung 21). Die Kombination der Optimierungsstrategien ließe zudem einen Rückgang der Umweltwirkungspotenziale um bis zu 64% erwarten.

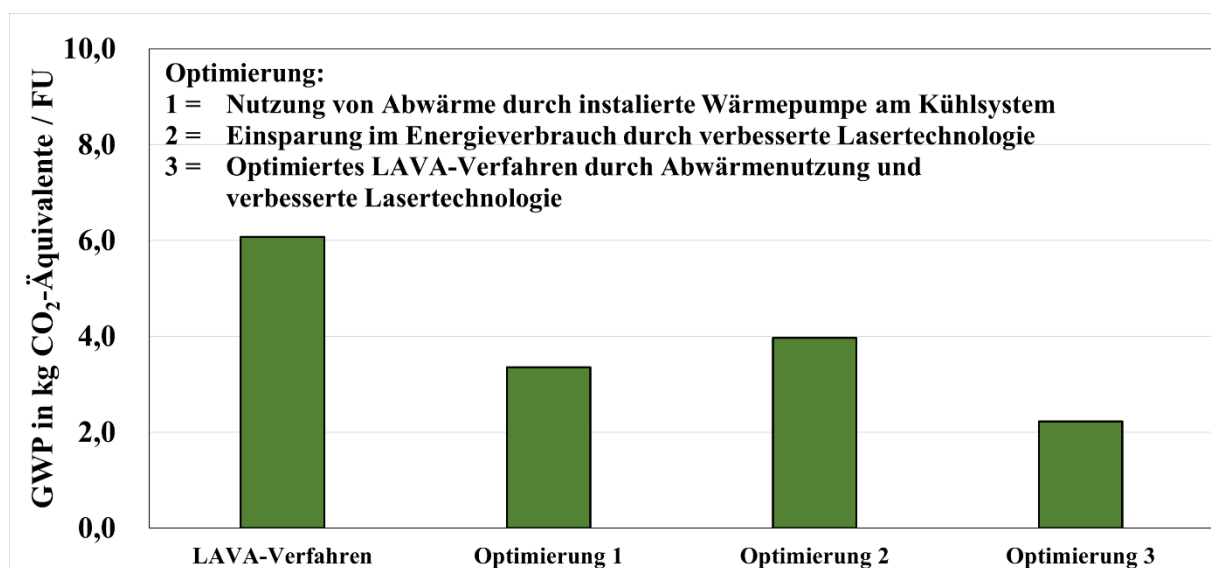


Abbildung 21: Prozessoptimierung des LAVA-Verfahrens zur Synthese von NPF 13. *Global warming potential* (GWP) für funktionelle Einheit (FU) von 15 µmol Fe / kg Körpergewicht (81 mg) für eine Person mit einem Gewicht von 70 kg.

Vergleich der Herstellungsverfahren

Sowohl der Energieverbrauch in den Syntheseverfahren als auch vorgelagerte Prozesse zur Bereitstellung der Hüllmaterialien führen zu einem wesentlichen Beitrag in den potenziellen Umweltauswirkungen bei der Herstellung der NPF (Abbildung 13-Abbildung 20, Seite 67-71). Eine weiterführende Gegenüberstellung in den absoluten Umweltwirkungspotenzialen der NPF erlaubte die Identifizierung der umweltfreundlichsten Alternative(n). Die möglichen ökologischen Vorteile der NPF wurden dabei im Vergleich zur nasschemischen Synthese des Gadolinium-Chelatkomplexes Gadovist® betrachtet.

Die Synthese von Gadovist® untergliederte sich in fünf Stufen (Abbildung 10, Seite 47) in welchen die Bereitstellung der Ausgangsverbindung Cyclen die potenziellen Umweltauswirkungen dominiert (gezeigt für das *global warming potential*, Abbildung 22). Cyclen wird über eine Cyclisierung ausgehend Diethanolamin und Diethylentriamin unter Verwendung von N, N-Dimethylformamid als

Lösungsmittel synthetisiert [244]. Die Herstellung dieser drei Reagenzien basiert wesentlich auf den benötigten Basischemikalien Chlor, Ethylen und Ammoniak, deren Herstellungsverfahren energieintensiv sind (Chlor: Chlor-Alkali-Elektrolyse, Ethylen: *Steamcracking*, Ammoniak: Haber-Bosch-Verfahren) [220, 245].

Die Einstufen-Synthesen der NPF sind bei einer Funktionellen Einheit (FU) einer Dosis im Bereich von 10-15 $\mu\text{mol Fe / kg KG}$ (Tabelle 12, Seite 37) gegenüber der komplexen Mehrstufen-Synthese von Gadovist® mit deutlich geringeren Umweltauswirkungen verbunden (Abbildung 23), mit Ausnahme im GWP des optimierten LAVA-Verfahren (vgl. Seite 71-72) bei der Herstellung von NPF 13. Bei einer funktionellen Einheit (FU) einer minimalen Dosis von 10 $\mu\text{mol Fe / kg KG}$ wäre das GWP in der Herstellung von NPF 13 mit 1,48 kg CO₂-Äquivalente um 27 % niedriger gegenüber Gadovist® (2,03 kg CO₂-Äquivalente), während bei einer FU einer maximalen Dosis von 15 $\mu\text{mol Fe / kg KG}$ das GWP von NPF 13 mit 2,22 kg CO₂-Äquivalente um 9% höher wäre.

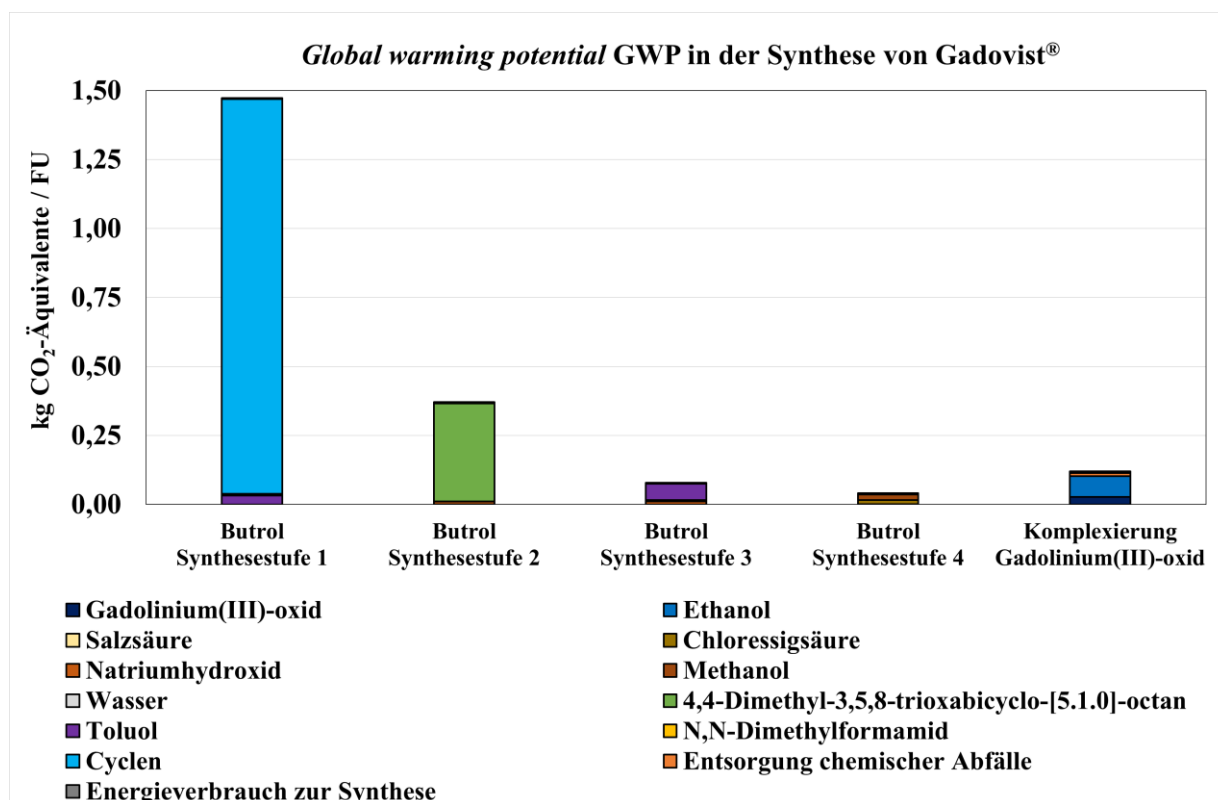


Abbildung 22: *Global warming potential* GWP in der Synthese von Gadovist® (Gadobutrol) bezogen auf eine funktionelle Einheit (FU) von 0,1 mmol Gd / kg Körpergewicht für eine Person von 70 kg.

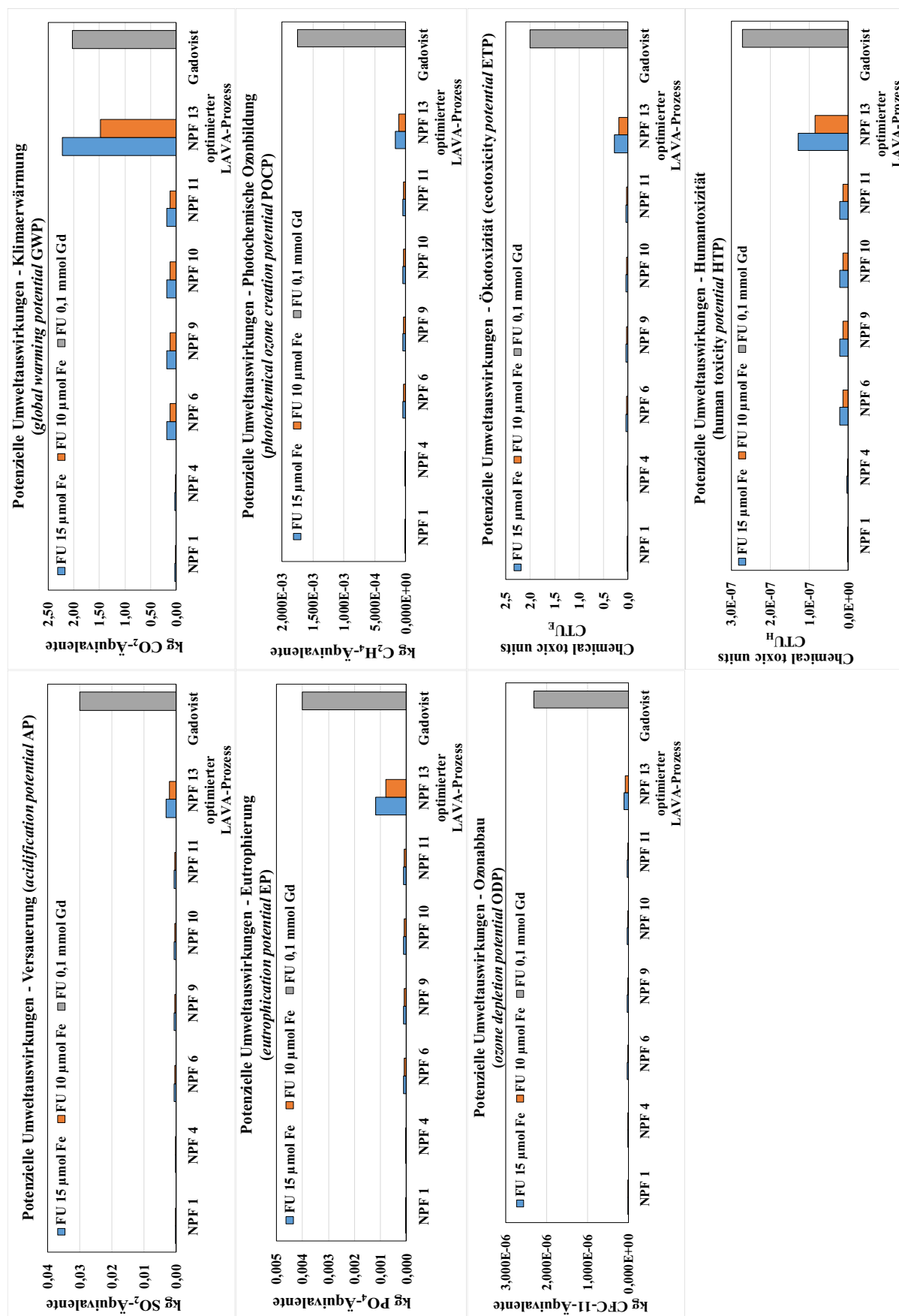


Abbildung 23: Vergleich in den potenziellen Umweltauswirkungen der Herstellungsverfahren der Nanopartikel-Formulierungen (NPF) gegenüber der Synthese von Gadoliniumchelatkomplex Gadobutrol (Gadovist®). (Funktionelle Einheit FU = Dosis / kg Körpergewicht).

Umweltauswirkungen durch die Herstellung und medizinische Anwendung

Für die Bewertung der vollständigen Produktlebenszyklen der NPF sollte neben den Herstellungsverfahren auch die medizinische Anwendung in der MRT-Diagnostik einbezogen werden (Abbildung 9, Seite 36). Die Ergebnisse der Umweltwirkungsabschätzung sind hier nur beispielhaft für die funktionelle Einheit (FU) bei parenteraler Verabreichung einer Dosis der NPF von $15 \mu\text{mol Fe} / \text{kg Körpergewicht}$ bzw. $0,1 \text{ mmol Gd} / \text{kg Körpergewicht}$ für das *global warming potential* (GWP) dargestellt (Abbildung 24). Es zeigte sich, dass die Herstellungsverfahren der NPF und die Synthese von Gadovist® insgesamt einen deutlich geringeren Anteil an den potenziellen Umweltauswirkungen haben (Synthese-NPF: $\leq 0,7 \%$ / Synthese-Gadovist®: $7,1 \%$), als die medizinische Anwendung in der MRT-Diagnostik (MRT-NPF: $\geq 99,3 \%$ / MRT-Gadovist®: $92,8 \%$). Der Energieverbrauch in der Herstellung (46% , $12 \text{ kg CO}_2\text{-Äquivalente/FU}$) und dem Betrieb eines Magnetresonanztomographen (54% , $15 \text{ kg CO}_2\text{-Äquivalente/FU}$) sind dominierend. Einzig der nicht optimierte LAVA-Prozess zur Synthese von NPF 13 hatte durch den hohen Energieverbrauch des Lasersystems einen höheren Anteil von 18% ($6 \text{ kg CO}_2\text{-Äquivalente/FU}$). Ein optimierter LAVA-Prozess hätte dagegen einen geringeren Anteil von $7,1 \%$ ($2 \text{ kg CO}_2\text{-Äquivalente/FU}$), welcher mit dem GWP der Synthese von Gadovist® übereinstimmt.

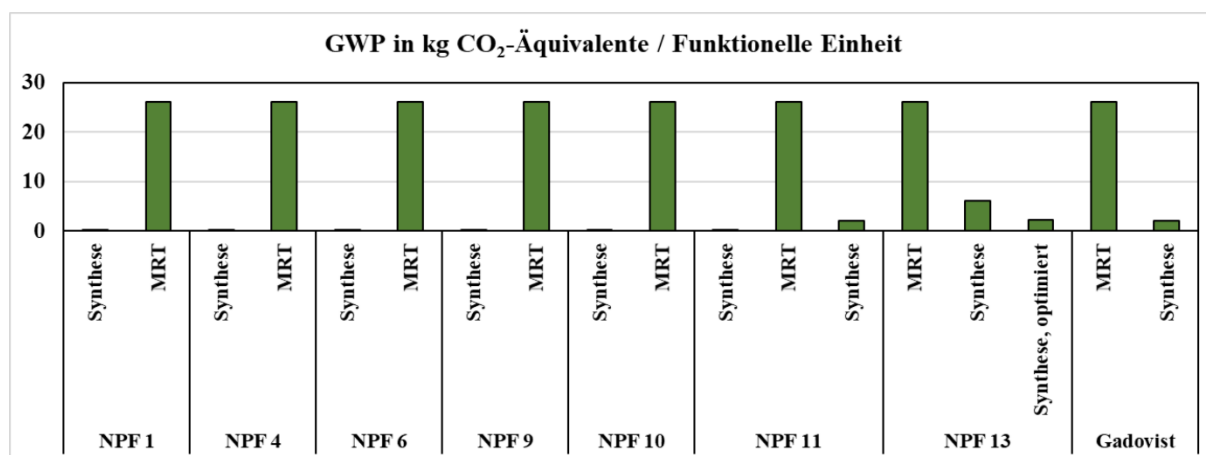


Abbildung 24: *Global warming potential* (GWP) im Vergleich zwischen der Synthese der Nanopartikel-Formulierungen (NPF) und der medizinischen Anwendung in der MRT-Diagnostik. (Funktionelle Einheit NPF = $15 \mu\text{mol Fe/kg Körpergewicht}$ / Funktionelle Einheit Gadovist = $0,1 \text{ mmol Gd} / \text{kg Körpergewicht}$ für eine Person mit einem Körpergewicht von 70 kg).

Ressourcenverfügbarkeit von Eisen und Gadolinium

Die Ressourcenverfügbarkeit von Gadolinium und Eisen wurde mit der ESSENZ-Methodik [167] quantitativ beurteilt. Gadolinium zählt als Element der Seltenen Erden zu den kritischen Ressourcen [144], weshalb mögliche Vorteile in der Ressourcenverfügbarkeit von Eisen gegenüber Gadolinium bei der Herstellung der Kontrastmittel bestehen. Es wurde die geologische und die sozioökonomische Ressourcenverfügbarkeit bewertet. Die ESSENZ-Methode berücksichtigte dabei u.a. die Marktdaten über Extraktionsraten, die politische Stabilität und mögliche Handelsbarrieren mit den Ländern, die den

Markt der Ressourcen bestimmen, aber auch die Rückgewinnungsraten der Metalle durch Recycling (Anhang 3, Seite 107).

Die Extraktionsrate an Eisen (1.397 t) in gefördertem Erz und der Anteil an Gadolinium (1.326 t) in den Seltenen Erden war 2017 fast gleich (Anhang 3, Tabelle A3.1, Seite 108) [246]. Jedoch unterscheiden sich die vorhandenen ultimativen Reserven. Weltweit sind in der Erdkruste noch 81.660 t Eisen und 885.491 t Gadolinium vorhanden (Stand 2017). In der Bewertung der geologischen Verfügbarkeit wurde der abiotische Ressourcenverbrauch als normiertes Verhältnis der Extraktionsrate gegenüber den Reserven bestimmt (Anhang 3, Gleichung 3.1, Seite 108). Der abiotische Ressourcenverbrauch von Gadolinium (114 t Sb-Äquivalente) ist dabei gegenüber Eisen (269 t Sb-Äquivalente) deutlich niedriger (Abbildung 25). Es erscheint allerdings kein Risiko im geologischen Verbrauch an Eisenerz, da Eisen zu 90 % zurückgewonnen und wiederverwertet werden kann (Anhang 3, Tabelle A3.1, Seite 108) [247].

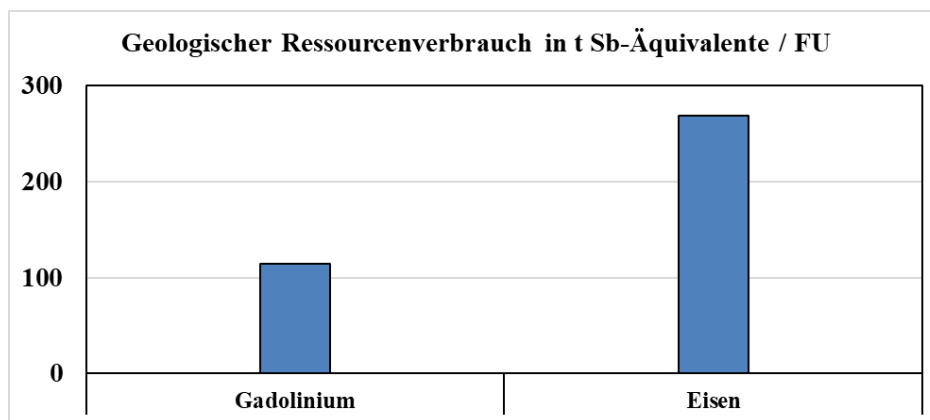


Abbildung 25: Abiotischer Ressourcenverbrauch für Eisen und Gadolinium bezogen auf eine funktionelle Einheit FU einer verabreichten Dosis der Kontrastmittel von Gadovist (0,1 mmol Gd/kg Körpergewicht) und den Nanopartikel-Formulierungen (15 µmol Fe/kg Körpergewicht).

Bei gleichen Fördermengen an Eisen und Gadolinium sind die sozioökonomischen Risiken in der Verfügbarkeit von Gadolinium als Element der Seltenen Erden deutlich höher (Abbildung 26). Ebenso ist die Anzahl der Risiken in der sozioökonomischen Verfügbarkeit von Gadolinium höher. Der Primärmaterialeinsatz liegt bei ≥ 99 % und es gibt nur eine geringe Recyclingrate [247]. Zudem hat die Volksrepublik China eine nahezu Monopolstellung mit einem Anteil von 81,6 % an der jährlichen Produktion und 72 % an den weltweiten Reserven (Anhang 3, Tabelle A3.2, Seite 109). Diese Konzentration der Produktion und der Reserven schafft wirtschaftliche Abhängigkeit und ist ein Risiko in der Ressourcenverfügbarkeit von Gadolinium. Die jeweiligen internationalen politischen Beziehungen zu China haben einen großen Einfluss auf die Ressourcenverfügbarkeit und den Handel von Gadolinium, wie z.B. die erhobenen Importzölle im aktuellen Handelsstreit mit den USA [248]. Zölle stellen Handelshemmnisse und ebenso ein Risiko in der Verfügbarkeit von Gadolinium dar (Abbildung 27).

In der Verfügbarkeit von Eisen bestehen dagegen die größten Risiken in der politischen Stabilität und der Konzentration der Produktion in den Ländern, welche den Markt bestimmen (Abbildung 27).

13 Länder haben dabei einen Anteil an der globalen Produktion von Eisen, wobei Australien (34,8 %), Brasilien (18,4 %) und China (16,6 %) den Markt mit einem Anteil von insgesamt 70 % dominieren (Anhang 3, Tabelle A3.2, Seite 109). Sowohl Brasilien und China sind dabei Länder mit schwierigeren politischen Verhältnissen.

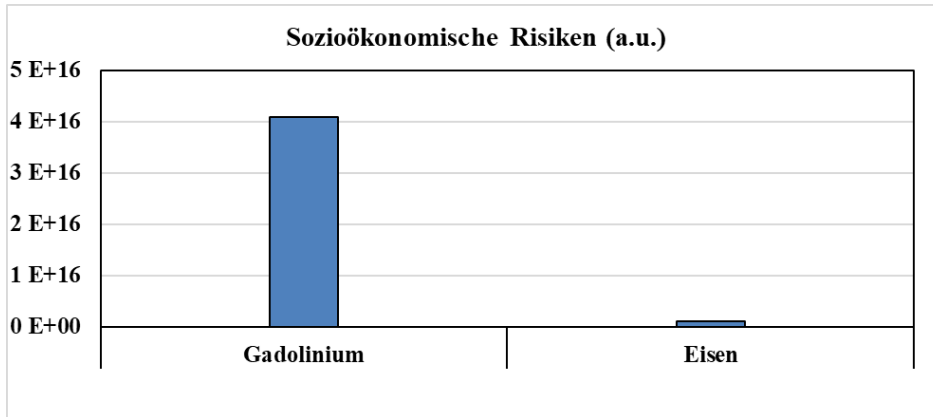


Abbildung 26: Sozioökonomische Risiken in der Ressourcenverfügbarkeit für Eisen und Gadolinium bezogen auf eine verabreichte Dosis der Kontrastmittel von Gadovist (0,1 mmol Gd/kg Körpergewicht) und den Nanopartikel-Formulierungen (15 µmol Fe/kg Körpergewicht).

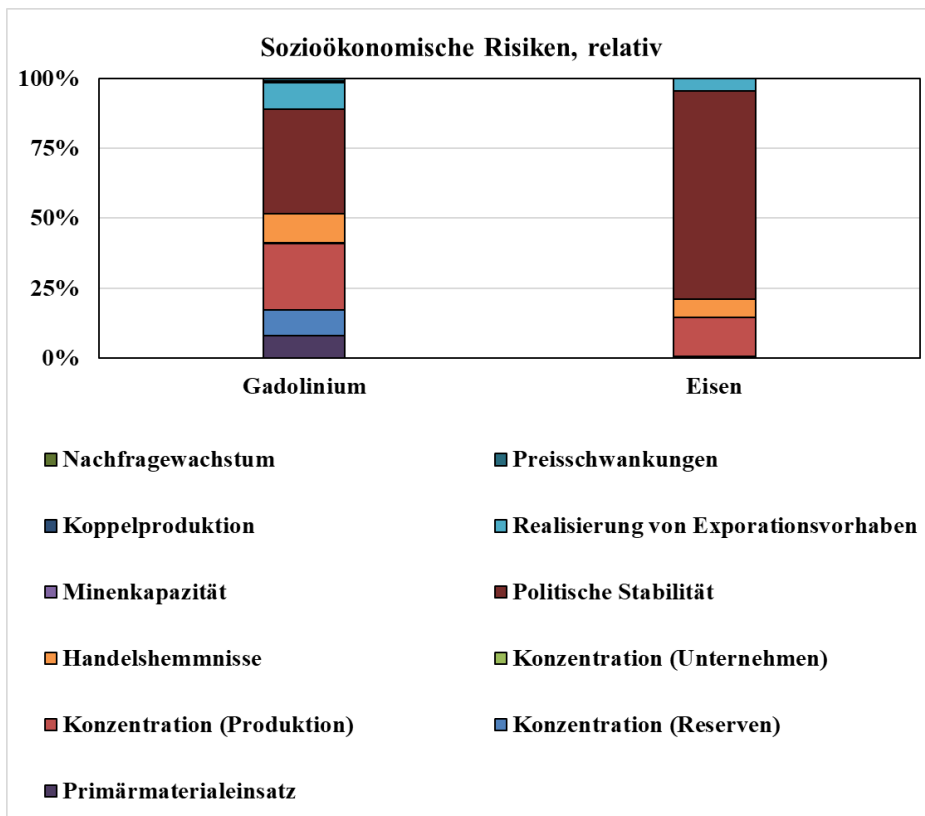


Abbildung 27: Relativer Anteil der unterschiedlichen Sozioökonomische Risiken in der Ressourcenverfügbarkeit von Eisen und Gadolinium.

Technologische Reife

Das Konzept der technologischen Reife [171] wurde verwendet, um die Herstellungsverfahren in ihrem Stand der Entwicklung für eine mögliche Maßstabsvergrößerung zu beurteilen. Durch die Zuordnung eines von neun *technology readiness level*'n (TRL) (Tabelle 30, Seite 53) wurde der Stand der Entwicklungen bewertet.

Die NPF 1, 4, 6, 9, 10 und 11 wurden über zwei nasschemische Syntheseverfahren hergestellt. Unterschiedliche technologische Entwicklungen befassen sich dabei mit einer möglichen Maßstabsvergrößerung von nasschemischen Syntheseverfahren. Gomez et al. [249] konnten die Synthese von sterilen Kern-Hülle Nanopartikel mittels Mikroreaktionstechnik in ihrer grundlegenden Funktionsweise zeigen (TRL 4) (Abbildung 28). Die chemicell GmbH als auch die micromod Partikeltechnologie GmbH sind daneben in der Lage die Laborsynthesen im Maßstab bis zu 10 kg durchzuführen (TRL 5). Zudem hat das EU-Forschungsprojekt CoPilot eine Pilotanlage mit einem Rührkesselreaktor für die nasschemische Synthese von Nanopartikeln im Maßstab bis zu 100 L Suspension [250] einschließlich möglicher Inprozesskontrollen [251, 252] entwickelt (TRL 6). Eine kontinuierliche Ultrazentrifugation [253] oder ein Karussell-Magnetseparator [254] wären zudem großtechnische Möglichkeiten die NPF aus einem Reaktionsgemisch abzutrennen. Dies würde die Möglichkeit bieten die NPF nach der Herstellung oder einer Oberflächenfunktionalisierung für eine nachgelagerte Aufreinigung zu isolieren. Alternativ entwickelten Flegler et al. [255] den Prototyp einer Röhrenzentrifuge, welche Abtrennung und Aufreinigung zu einem Prozessschritt zusammenfasst.

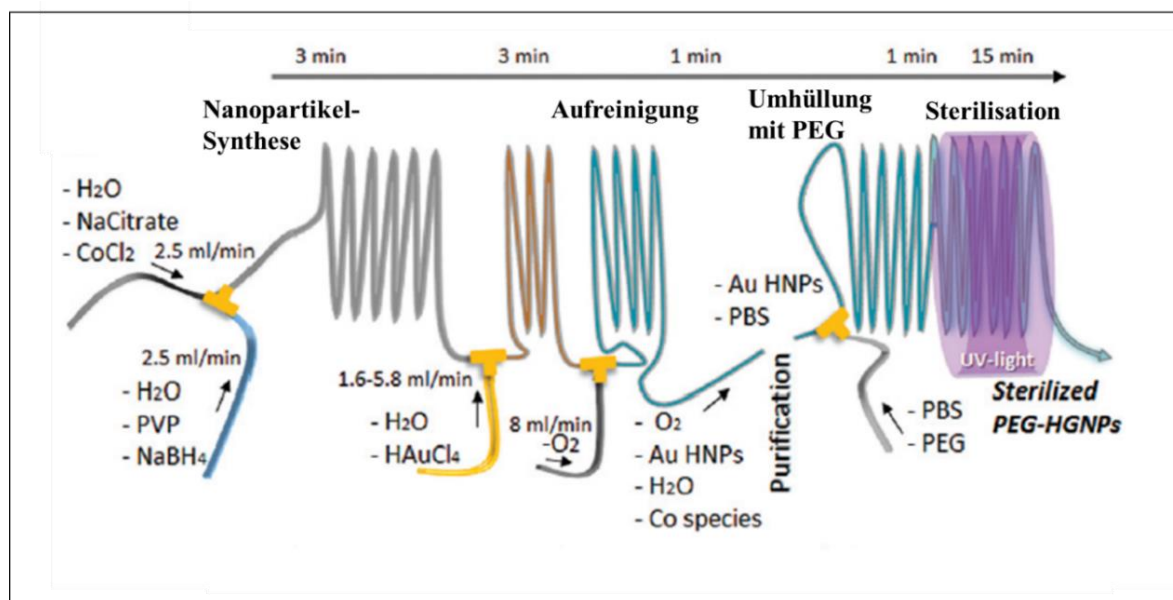


Abbildung 28: Synthese von Nanopartikeln mittels Mikroreaktionstechnik [249].

Insgesamt sind Technologien zur Maßstabsvergrößerung von nasschemischen Syntheseverfahren bei einem unterschiedlichen Stand der Entwicklung. Die Synthese der NPF ist dabei aktuell im Labormaßstab bis zu mehreren Kilogramm möglich. Ein Gesamtkonzept gibt

es aber noch nicht, um eine nasschemische Synthese in den Produktionsmaßstab zu bringen, weshalb der Stand der Technik insgesamt dem TRL 5 zugeordnet wurde (vgl. Tabelle 30, Seite 53).

Demgegenüber ist die industrielle Herstellung von Nanomaterialien aus der Gas-Phase etablierter. Im Rahmen des Projekthaus Nanomaterialien wurden von 2000 bis 2003 z.B. mehrere Pilot-Anlagen mit unterschiedlichen Prozesstechnologien für die Gas-Phasen-Synthese entwickelt [161]. Bei einer der Pilot-Anlagen handelte es sich um das System zur Laservaporisation, worüber die NPF 13 hergestellt wurde (vgl. Seite 27). Die damals entwickelte Pilotanlage setzte sich aus drei CO₂-Lasersystemen mit einer jeweiligen Leistung von 2 kW, drei Reaktionskammern und drei Filtereinheiten zusammen. In einer Prozessdemonstration konnten Zirkoniumoxid-Nanopartikel mit einer Produktionsrate bis zu 400 g/h (3,5 t/a) hergestellt werden (TRL 6). Durch etablierte Technologien, wie der Saugförderung [256] und der Dichtestromförderung könnte weiterhin der Pulvertransport zur Vaporisationskammer für einen Produktionsprozess der NPF 13 automatisiert umgesetzt werden [257, 258]. Bei der Dichtestromförderung kann das Produkt beispielsweise durch ein pneumatisches Pulvertransportsystem über eine längere Distanz horizontal gefördert werden [258]. Die Partikelabscheidung wäre durch Filterabscheidung (Abbildung 7, Seite 28) und/oder unter Verwendung eines Zyklons umsetzbar [259].

Am Johnson Matthey Technology Center konnte bereits ein komplett geschlossener Produktionsbereich (Abbildung 29) für eine kontinuierliche Gas-Phasen Synthese von Nanomaterialien aufgebaut werden [260]. Dieser wurde zwar für eine Flammenpyrolyse ausgelegt, könnte aber für eine Produktion durch Laservaporisation übertragen werden und die Grundlage für die Entwicklung eines großtechnischen Produktionsprozesses bilden.



Abbildung 29: Geschlossener Produktionsbereich zur Gas-Phasen-Synthese von Nanomaterialien [260].

Zusammengefasst ist eine Pilotanlage zur Gas-Phasen Synthese durch Laservaporisation mit Produktionsmengen von mehreren Tonnen erprobt. Ebenso gibt es Konzepte für einen kompletten Produktionsbereich zur industriellen Herstellung von Nanomaterialien aus der Gas-Phase. Es wird die technologische Entwicklung für die Maßstabsvergrößerung der Herstellung von Nanomaterialien aus der Gas-Phase gegenüber dem Stand bei den nasschemischen Syntheseverfahren als weiterentwickelt eingeschätzt, weshalb hier das TRL 6 zugeordnet wurde (vgl. Tabelle 30, Seite 53).

Arbeitssicherheit

Potenzielle Risiken und Herausforderungen bei der Gewährleistung der Arbeitssicherheit wurden in der Betrachtung eines theoretischen Produktionsprozesses der NPF analysiert. Die Risikobewertung baute dabei auf den Ergebnissen zu technologischen Entwicklungen für die Maßstabsvergrößerung in der Herstellung auf, welche zur Bestimmung des *technology readiness level* (TRL) untersucht wurden (s. Seite 78-79).

Beim Vorankommen in Forschung und Entwicklung wurde für die die großtechnische nasschemische Synthese der NPF ein kontinuierlicher Betrieb mittels Mikroreaktionstechnik oder in einer Rührkesselskaskade angenommen. Über eine kontinuierliche Ultrazentrifugation [253], einen Karussell-Magnetseparator [254] oder eine Röhrenzentrifuge [255] wäre die Isolierung der NPF aus Reaktionsgemischen für eine nachgelagerte Aufreinigung umsetzbar. Die nasschemischen Syntheseverfahren würden sich dabei nur in der Anzahl der Reaktions- und Aufbereitungsschritte unterscheiden (NPF 1 und NPF 4: zwei Syntheseschritte/ NPF 6, 9, 10: fünf Syntheseschritte / NPF 11: sechs Syntheseschritte (Abbildung 30, Seite 82)). Dabei wurde für den Normalbetrieb einer geschlossenen Produktionsanlage ein mögliches Gefahrenrisiko als gering eingeschätzt. Arbeitnehmer hätten keinen direkten Kontakt zu möglichen Gefahrstoffen und müssten den Produktionsprozess ausschließlich überwachen. Dagegen wurden Tätigkeiten im Bereich von Wartungsarbeiten, das Abfüllen/Verarbeiten der NPF bzw. die Rohstoffannahme, -prüfung und -lagerung mit größerem Risiko eingeschätzt. Hierbei besteht ein direkter Umgang/Kontakt mit möglichen Gefahrstoffen in größeren Mengen. Bei den als Ausgangsmaterialien eingesetzten Eisensalzen, Natriumhydroxid, Epichlorhydrin und Ammoniak (Tabelle 7, Seite 26 und Tabelle 8, Seite 27) handelt es sich um kennzeichnungspflichtige Gefahrstoffe, wo die entsprechenden Sicherheitsvoraussetzungen im Umgang mit den Materialien sowie die sachgerechte Entsorgung gewährleistet sein müssen. Dabei muss in der Sicherheit für Mensch und Umwelt auch geklärt sein, ob Emissionen oder Abfälle auftreten, welche Nanomaterialien enthalten. Das von den NPF ausgehende potenzielle Gefahrenrisiko muss identifiziert und kontrolliert sein.

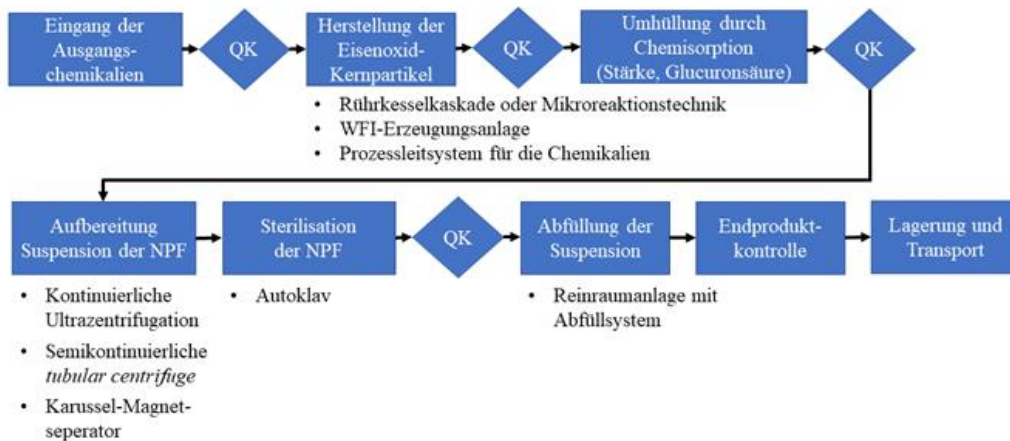
Bei der Gas-Phasen-Synthese wurde von der beschriebenen industriellen Produktionsanlage zur Gas-Phasen-Synthese durch Laservaporisation als theoretischen Produktionsprozess

ausgegangen (vgl. Seite 78-79) (Abbildung 30). Notwendige Sicherheitsvorkehrungen und potenzielle Risiken wären im Zusammenhang mit der Anwendung von Laserlicht, dem entstehenden Nanopulver und möglichen Emissionen als Aerosol sowie dem Umgang mit den Prozessgasen in Druckgasflaschen erforderlich. Das Personal bräuchte z.B. Schulungen und persönliche Arbeitsschutzausrüstung (Laserschutzbrillen) im Umgang mit Laserlicht.

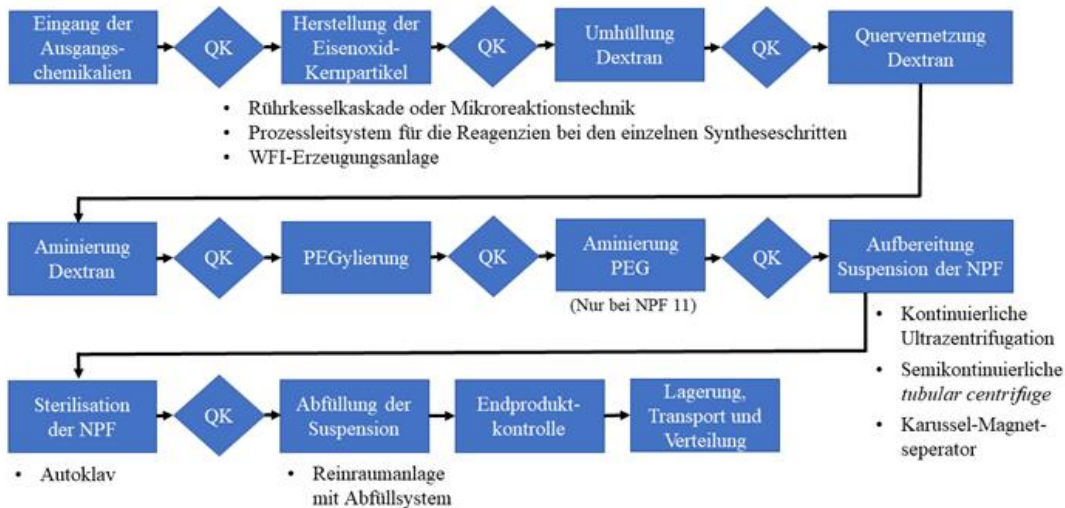
In einer weiterführenden Arbeitssicherheitsanalyse wurden insbesondere die nanospezifischen Risiken auf Grundlage der theoretischen Produktionsprozesse (Abbildung 30) unter Anwendung des *Control Banding* (s. Seite 9) und der Methodik des Stoffenmanager Nano [84] bewertet. In vier Szenarien (Tabelle 31, Seite 53) wurde das Gefahrenpotenzial und die Expositionswahrscheinlichkeit der NPF bestimmt und für die Ermittlung des Gesamtrisikos gegenübergestellt (Abbildung 2, Seite 11). Bei der Beurteilung des Gefahrenpotenzials wurden Literaturdaten über die Auswirkungen im Umgang mit Eisenoxiden herangezogen [153, 226], da notwendige Daten über akute Toxizität, chronische Toxizität, Reizung der Augen und/oder der Haut, Kanzerogenität, Mutagenität und Reproduktionstoxizität der NPF im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter vorlagen. Nach Angaben aus der Evaluierung von Toxizitätsdaten zur Bestimmung einer maximalen Arbeitsplatzkonzentration (MAK) [226] sind Auswirkungen auf die Lunge als kritische toxische Effekte bekannt. Relevant sind die mögliche extrazelluläre Freisetzung von Eisenionen aus Partikeln und die anschließende Aufnahme über Ionentransporter, aber auch die Endozytose von Eisenoxidpartikeln verbunden mit einer intrazellulären Freisetzung von Eisenionen. Überschreitet die Masse der hierbei freigesetzten Eisenionen die zelluläre Homöostase, kann es entsprechend der Fenton-Haber-Weiß- Reaktion zur vermehrten Bildung reaktiver Sauerstoffspezies kommen [68], welche wiederum Auslöser genotoxischer und kanzerogener Effekte sein können. In epidemiologischen Studien über war allerdings eine Bewertung der Auswirkungen einer inhalativen Exposition von Eisenoxiden auf Grund der am Arbeitsplatz vorliegenden Mischexposition nicht möglich. Jedoch liegen Anhaltspunkte über eine kanzerogene Wirkung aus Tierversuchen vor, weshalb Eisenoxide nach RL 67/548/EWG [261] mit einem Verdacht auf krebserzeugende Wirkung eingestuft wurden. Schlenk et al. [137] zeigten die Relevanz einer Beschichtung von Eisenoxid-Nanopartikeln, wo die potenzielle Toxizität durch Kern-Hülle-Strukturen reduziert werden kann. Eine Beschichtung mit neutralen organischen Polymeren (z. B. Stärke) führte zu einer geringeren toxischen Wirkung.

Entsprechend des Stoffenmanager Nano [84, 85] wurde das Gefahrenpotenzial der NPF wegen dem Verdacht auf eine krebserregende Wirkung der Gefahrstoffgruppe III (mittleres Risiko) zugeordnet. Würden zukünftige Untersuchungen eine reduzierte Toxizität der NPF durch die Kern-Hülle-Strukturen entsprechend Schlenk et al. [153] bestätigen, könnten die NPF in die Gefahrengruppe I (kein bis sehr geringes Risiko) herabgestuft werden.

Prozessschemata für die Herstellung von NPF 1 und NPF 4



Prozessschemata für die Herstellung von NPF 6, 9, 10 und 11



Prozessschemata für die Herstellung von NPF 13

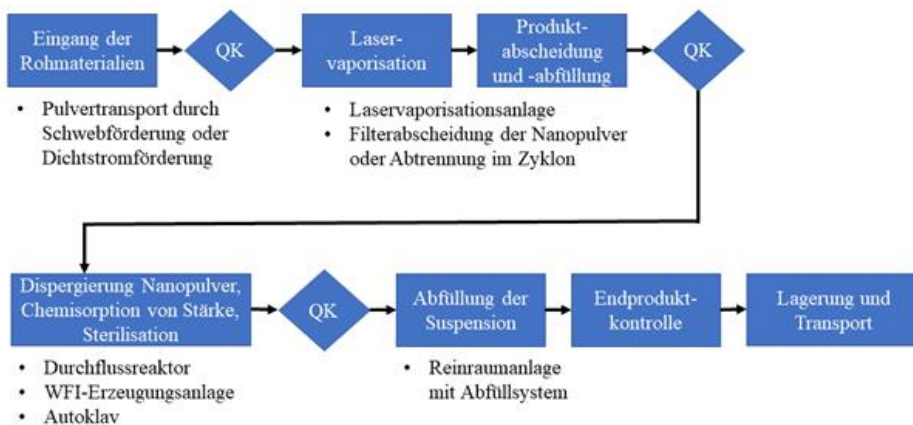


Abbildung 30: Prozessschemata zur Herstellung der Nanopartikel-Formulierungen (NPF). (PEG = Polyethylenglykol, QK = Qualitätskontrolle)

Bei der Bewertung der Expositionswahrscheinlichkeit und des Gesamtrisikos wurde in Szenario A (Tabelle 31, Seite 53) von den geschlossenen Produktionsanlagen bei einem kontinuierlichen Betrieb ausgegangen, wo die Synthese der NPF durch Ingenieure in einem separaten Kontrollraum überwacht wird. Die Expositionswahrscheinlichkeit und das Gesamtrisiko für die Mitarbeiter bestätigten sich als niedrig, da kein direkter Kontakt zu den NPF besteht (Tabelle 42). Eine geringe bis mittlere Expositionswahrscheinlichkeit wurde in Szenario B unter Berücksichtigung einer manuellen Wartung der verfahrenstechnischen Anlage erhalten. Das Wartungspersonal ist hierbei einer möglichen Exposition durch Rückstände der NPF ausgesetzt. Dabei ist das resultierende Gesamtrisiko bei der nasschemischen Synthese gering, selbst wenn es zu einer Verdunstung des Suspensionsmediums und der Aufkonzentration der NPF in den Rückständen kommt. Bei der Wartung einer Prozessanlage zur Gas-Phasen-Synthese besteht dagegen ein mittleres Risiko für das Personal. Mögliche Rückstände der Nanopulver könnten Aerosole im Atmungsbereich der Mitarbeiter bilden. Die Verwendung unterschiedlicher Arbeitsschutzausrüstung als Risikomanagementmaßnahme hatte dabei keinen Einfluss auf die Ergebnisse und das potenzielle Risiko. Szenario C berücksichtigt die aseptische Abfüllung der fertigen Suspension der NPF und die Verpackung als pharmazeutisches Endprodukt. Für diesen Verfahrensschritt wurde eine mittlere Expositionswahrscheinlichkeit der Mitarbeiter bei der Verwendung eines offenen Abfüllsystems (Abbildung 31 A) bestimmt. Es konnte gezeigt werden, dass die alternative Verwendung eines geschlossenen Abfüllsystems in einer Glove-Box (Abbildung 31 B) zu einer Reduzierung der Expositionswahrscheinlichkeit und des Gesamtrisikos bei der Tätigkeit führt. Während der Lagerung und des Transports der NPF als pharmazeutisches Endprodukt (Szenario D) blieb die Expositionswahrscheinlichkeit und das Gesamtrisiko gering (Tabelle 42), da identisch zu Szenario A kein direkter Kontakt und eine unmittelbare Expositionswahrscheinlichkeit mit den NPF besteht.

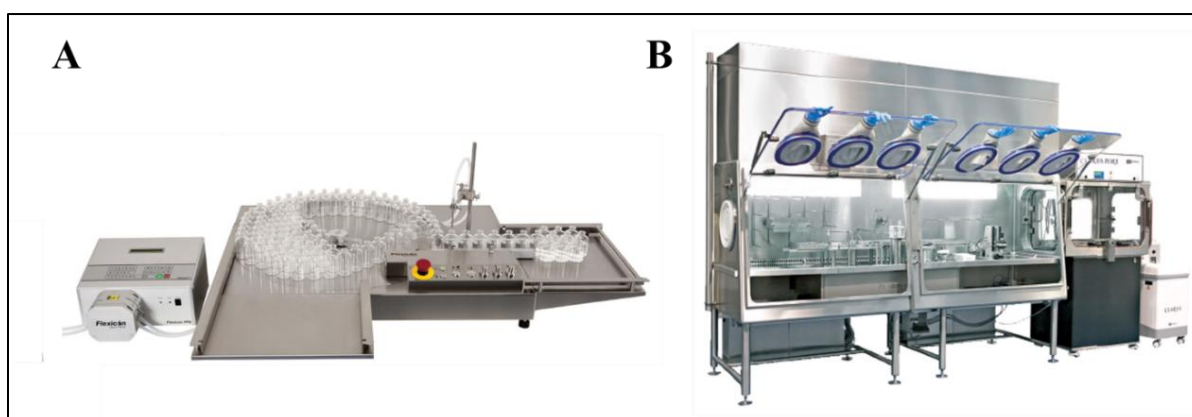


Abbildung 31: Aseptische Abfüllsysteme (A) offen , (B) geschlossen in einer Glove-Box [262].

Tabelle 42: Risikobewertung verschiedener Szenarien über die Arbeitssicherheit im Umgang mit den Nanopartikel-Formulierungen (NPF). (Gefahrenpotenzial: I = kein bis sehr geringes Risiko, II = geringes Risiko, III = mittleres Risiko IV = erhöhtes Risiko, V = sehr hohes Risiko / Expositionswahrscheinlichkeit: 1 = niedrig, 2 = mittel, 3 = hoch, 4 = sehr hoch / Risiko: 1 = niedrig, 2 = mittel, 3 = hoch)

Szenario		Gefahren- potenzial NPF	Expositions- wahrscheinlichkeit	Risiko
A.1	Kontinuierlicher Produktionsprozess, Prozesskontrolle in separaten Kontrollraum, Nasschemische Synthese	III	1	1
A.2	Kontinuierlicher Produktionsprozess, Prozesskontrolle in separaten Kontrollraum, Gas-Phasen-Synthese (Laservaporisation)	III	1	1
B.1	Jährliche Wartung Produktionsanlage, Nasschemische Synthese, Keine Arbeitsschutzausrüstung	III	1	1
B.2	Jährliche Wartung Produktionsanlage, Nasschemische Synthese, Filtermaske FFP2	III	1	1
B.3	Jährliche Wartung Produktionsanlage, Nasschemische Synthese, Vollgesichts-Atemschutzgerät TMP3	III	1	1
B.1	Jährliche Wartung Produktionsanlage, Gas-Phasen-Synthese, Vollgesichts-Atemschutzgerät TMP3	III	2	2
B.2	Jährliche Wartung Produktionsanlage, Gas-Phasen-Synthese, Vollgesichts-Atemschutzgerät TMP3	III	2	2
B.3	Jährliche Wartung Produktionsanlage, Gas-Phasen-Synthese, Vollgesichts-Atemschutzgerät TMP3	III	2	2
C.1	Weiterverarbeitung, Abfüllung und Verpackung des pharmazeutischen Endproduktes, Verwendung eines offenen Abfüllsystems	III	2	2
C.2	Weiterverarbeitung, Abfüllung und Verpackung des pharmazeutischen Endproduktes, Verwendung eines geschlossenen Abfüllsystems	III	1	1
D	Logistik und Transport des verpackten pharmazeutischen Endproduktes (Kontrastmittel)	III	1	1

Kostenanalyse

Die im Labormaßstab hergestellten Nanopartikel-Formulierungen NPF 1, 4, 6, 9, 10, 11 und 13 wurden in den Herstellungskosten von 10 mL einer Suspension mit einer Konzentration von 25 mg/mL vergleichend gegenübergestellt (Abbildung 32). Der Preis berücksichtigt dabei ausschließlich den Wert der NPF nach der Herstellung und berücksichtigt nicht die nachgelagerte pharmazeutische Weiterverarbeitung. Es schließt hier auch die post-Modifizierung der NPF 13 im betrachteten hypothetischen Szenario aus, die Umhüllung mit Stärke.

In den Herstellungskosten für die Synthese wäre die NPF 13 aus der Gas-Phasen-Synthese mit 60 € am kostengünstigsten, während die NPF 1 und NPF 4 (320 €) sowie NPF 6, 9, 10 und 11

(185 €) aus den nasschemischen Syntheseverfahren in ihren Herstellungskosten höher liegen. Die geringeren Kosten für NPF 13 begründen sich im geringeren Ressourcenbedarf (ausschließlich Hämatit als Ausgangsmaterial) und niedrigeren Materialkosten als auch durch die automatisierte Herstellung in der Pilot-Anlage mit einer Gewinnungsrate der Maghemit-Nanopartikel von 9 g/h im Labormaßstab [157]. Die nasschemische Synthese der NPF benötigt dagegen eine höhere Anzahl an Ausgangsmaterialien (Tabelle 7, Seite 26 und Tabelle 8, Seite 27) und hat einen höheren Zeitaufwand von Stunden bis Tagen (vgl. Die nasschemische Synthese A und B, Seite 26-27), wodurch sich Material- und Personalkosten in der Herstellung erhöhen.

Unter Berücksichtigung der nachgelagerten Weiterverarbeitung zu einem verkaufsfertigen pharmazeutischen Endprodukt ist eine weitere Wertsteigerung der NPF zu erwarten, wo z.B. das ehemals zugelassene Feridex einen Verkaufspreis von 255 € für fünf Ampullen mit je 8 mL einer Suspension von 15,8 mg/mL Nanopartikeln als Infusionskonzentrat hatte [263].

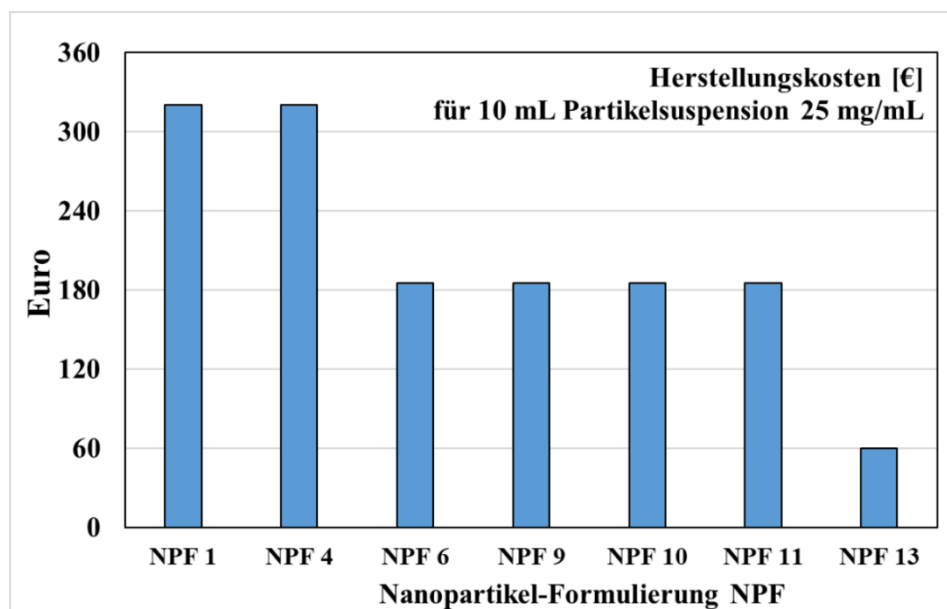


Abbildung 32: Herstellungskosten der Nanopartikel-Formulierungen (NPF).

Mehrkriterien-Analyse (MCDA)

Die MCDA sollte die Entscheidungsfindung über bestgeeignete NPF nach DIN CEN / TS 16937 [43] im Zusammenbringen der Vielzahl an Bewertungskriterien unterstützen (Tabelle 3). Die MCDA fasste dabei alle Ergebnisse zu den selektierten NPF aus der Eignungs- und Risikobewertung sowie der Nachhaltigkeitsbewertung (Abbildung 8, Seite 32) in sechs Kriterien zusammen (Tabelle 32, Seite 56). Es wurde dabei eine selbstdefinierte Codierung verwendet, welche die Daten in ein einheitliches Format überführte.

In der Bewertung der ungewichteten Einzelkriterien zeigte sich die Präferenz von NPF 1 und NPF 13 bei den magnetischen und bildgebenden Eigenschaften (Abbildung 33 A, Seite 87). NPF 1 und NPF 13 hatten die höchsten Sättigungsmagnetisierungen und den geringsten hydrodynamischen Radius, was als

Indikator in der Reduktion der transversalen Relaxationszeit definiert wurde (s. Seite 33). Wegen der elementaren Verunreinigungen an Chrom und Mangan (Tabelle 37, Seite 62 und Tabelle 38, Seite 63) hatten NPF 1 und NPF 4 eine niedrigere Präferenz gegenüber NPF 6, 9, 10, 11 und 13, welche wiederum identisch waren und alle keine elementaren Verunreinigungen beinhalteten (Abbildung 33 B). In den Ergebnissen zur Stabilität und Degradation sowie der Hämkompatibilität waren alle NPF in der Präferenz identisch, mit Ausnahme von NPF 9 (Abbildung 33 C und D). Diese zeigte in der Hämkompatibilität im ex ovo Hühnereimodell eine Tendenz zur Thrombusbildung. Bei der Bewertung der potenziellen Umweltauswirkungen und Ressourcenverfügbarkeit (Abbildung 33 E) wären NPF 1 und NPF 4 mit den geringsten Umweltwirkungspotenzialen (Abbildung 23, Seite 74) zu präferieren, während alle NPF im erhöhtem abiotischen Ressourcenverbrauch (Abbildung 25, Seite 76) sowie geringeren sozioökonomischen Risiken in der Ressourcenverfügbarkeit (Abbildung 26, Seite 77) gegenüber Gadolinium-Chelatkomplexen gleich zu präferieren wären. In der Abschätzung der höheren technologischen Reife in der Gas-Phasen-Synthese (s. Seite 78-79), handhabbaren Risiken in der Arbeitssicherheit (Tabelle 42, Seite 84) und deutlich niedrigeren Herstellungskosten wäre NPF 13 gegenüber NPF 1, 4, 6, 9, 10 und 11 zu präferieren (Abbildung 33).

Eine unterschiedliche Deutung in der Relevanz der Argumente wurde durch die Befragung der Projektpartner und deren unterschiedlicher Perspektive mitberücksichtigt (Tabelle 33, Seite 58). In der gewichteten Gegenüberstellung aller Kriterien (Abbildung 34) wurde die Art der Gewichtung in zwei Szenarien A und B analysiert (Tabelle 34, Seite 58), um eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse auszuschließen. Im Vergleich zu den ungewichteten Daten zeigte sich bei Einbringen der Gewichtung eine schärfere Unterscheidung der Präferenz. In Hinblick auf die Entscheidungsfindung führte es allerdings zu keinen Veränderungen. NPF 13 – wegen der geschilderten Vorteile in der Auswertung der Einzelkriterien – und NPF 10 zeigten die höchste Präferenz. Die zwei NPF wären für eine Weiterentwicklung zu empfehlen. NPF 10 zeigte dabei einen Vorzug im geringeren hydrodynamischen Radius gegenüber NPF 6 und NPF 11 (Tabelle 35, Seite 60). Im Vergleich zu NPF 1 und 4 enthielt NPF 10 keine elementaren Verunreinigungen (Tabelle 37, Seite 62) und hatte niedrigere Herstellungskosten (Abbildung 32, Seite 85). Im Vergleich zu NPF 9 zeigt NPF 10 keinerlei Effekte in der Hämkompatibilität. Die höheren Umweltwirkungspotenziale waren in der gewichteten Gesamtevaluierung weniger entscheidend, da diese mehrheitlich mit niedrigerer Relevanz gegenüber den anderen Bewertungskriterien beurteilt wurden (Tabelle 33, Seite 58).

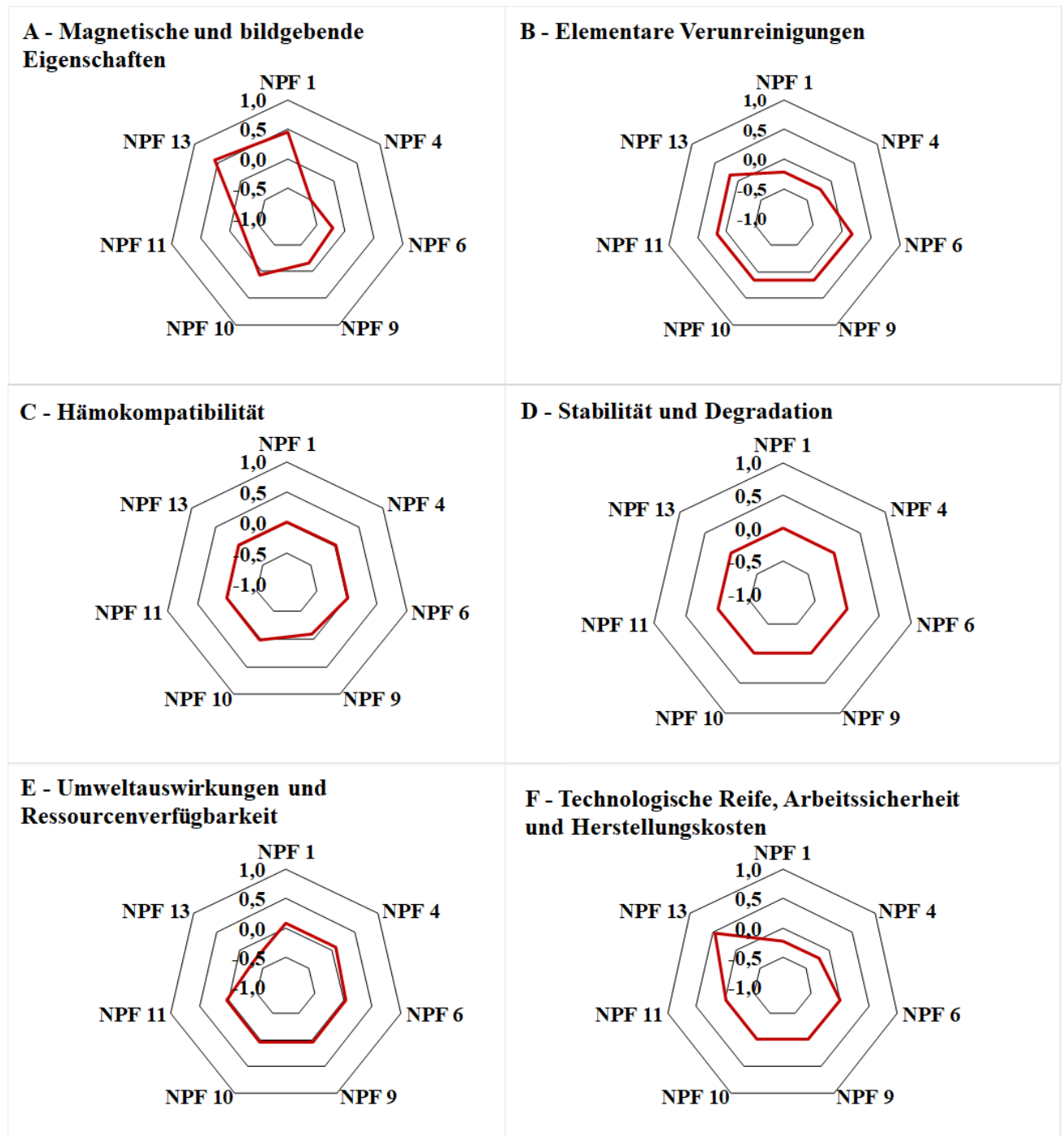


Abbildung 33: Vergleich der Nanopartikel-Formulierungen in den Einzelkategorien der Mehrkriterien – Analyse in den magnetischen und bildgebenden Eigenschaften (A), elementare Verunreinigen (B), Hämkompatibilität (C), Stabilität und Degradation in physiologisch relevanten Medien (D), Umweltauswirkungen und Ressourcenverfügbarkeit entlang des Produktlebenszyklus (E), der Technologischen Reife der Herstellungsverfahren, Arbeitssicherheit bei der Herstellung und Herstellungskosten (F).

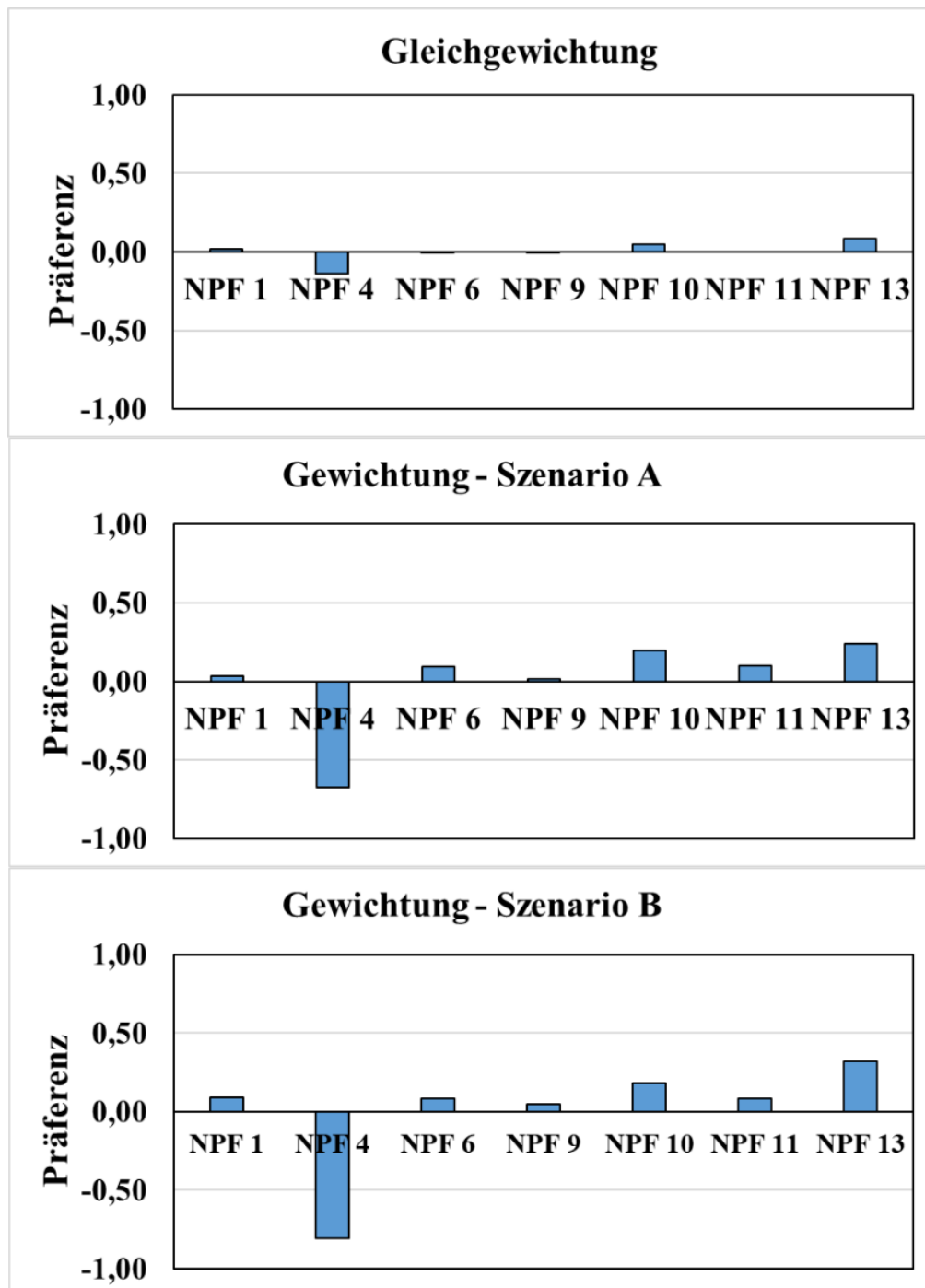


Abbildung 34: Präferenz der Nanopartikel-Formulierungen (NPF) in der Mehrkriterienanalyse. Eine unterschiedliche Deutung der Argumente für oder gegen die NPF wurde durch die Befragung der Projektpartner und deren unterschiedlicher Perspektive mitberücksichtigt. Sensitivitätsanalyse in Szenario A und B indem die Gewichtung der Partner in zwei Varianten in das Bewertungsmodell übertragen wurde.

Diskussion

Neue Produkt-, Prozess- und Technologieentwicklungen bilden eine Grundlage im Hinblick auf eine nachhaltige Entwicklung. Die Nanotechnologie wurde hierbei als eine von sechs Schlüsseltechnologien definiert (Tabelle 2, Seite 5) [16]. Bei einer Vielzahl neuer Nanotechnologie-basierter Produkte [28, 30] stellte sich nicht nur die Frage nach deren möglichen Risiken für Mensch und Umwelt, sondern wird ebenso eine verantwortungsvollen Entwicklung gefordert [31, 37]. Hierbei wurden mehrere Konzepte [42, 43, 109] und Methoden [81, 84] zur Risiko- und Nachhaltigkeitsbewertung von Nanomaterialien entwickelt. Neben der Diskussion der Konzepte und Methoden [121] sind allerdings nur wenige Fallstudien zu deren Anwendung bekannt [45]. Die vorliegende Arbeit befasste sich daher mit der Anwendung des Konzeptes nach DIN CEN / TS 16937 [43] in einer Fallstudie zur Entscheidungsfindung über Eisenoxid-Nanopartikel als Kontrastmittel in der MRT-Diagnostik.

Konzeptumsetzung und Einordnung

Das Konzept nach DIN CEN / TS 16937 gibt Rahmenparameter in der Beurteilung der Nanopartikel-Formulierungen (NPF) vor. Dazu gehören z.B. eine physikochemische Charakterisierung zur Produktbeschreibung, die Risiko-Nutzen-Analyse durch eine Produktlebenszyklusanalyse, eine Risikobewertung in der Arbeitssicherheit nach dem Ansatz des *Control Banding* sowie eine Mehrkriterien-Analyse als Alternative für eine transparente Entscheidungsfindung (Tabelle 3, Seite 7). Um weiterhin den spezifischen Fragestellungen in der Entwicklung der Eisenoxid-Nanopartikel zu entsprechen, wurde das Konzept angepasst und methodisch um eine Analyse der Ressourcenverfügbarkeit und der Herstellungskosten erweitert. Dies bildete die Grundlage für einen fallspezifischen ganzheitlichen Bewertungsansatz (Abbildung 8, Seite 32).

Der Bewertungsansatz wurde in zwei Schritte untergliedert, der Eignungs- und Risikobewertung und der Nachhaltigkeitsbewertung (Abbildung 8, Seite 32). Die Nachhaltigkeitsbewertung wurde nach einer Zwischenevaluierung im Anschluss an die Eignungs- und Risikobewertung durchgeführt, wodurch sich der Bewertungsaufwand in der anschließenden Nachhaltigkeitsbewertung reduzierte, da die Anzahl von dreizehn auf sieben potenziell geeignete NPF eingeschränkt werden konnte. Die Zwischenevaluierung diente auch einer Rückmeldung an die Partikelhersteller, da z.B. die NPF 12 nicht die passenden Materialeigenschaften aufzeigte. Entsprechend konnte in einem iterativen Schritt in der Prozessoptimierungen der Gas-Phasen-Synthese die alternative NPF 13 entwickelt werden. Für eine letztliche Entscheidungsfindung über die verbliebenen sieben NPF wurde die Mehrkriterien-Analyse (MCDA) durchgeführt, die die Ergebnisse aus allen Bewertungskriterien zusammenführte (Abbildung 33, Seite 87 und Abbildung 34, Seite 88).

Der fallspezifische Bewertungsansatz nach DIN CEN / TS 16937 [43] hat dabei auch eine Schnittstelle zum Safe-by-Design-Konzept aus dem EU-Projekt NANoREG [107], welches in der Produktentwicklung einen stufenweisen StageGate®-Innovationsprozess vorsieht (Abbildung 6, Seite 16). Das Vorgehen aus Bewertungen in der Eignungs- und Risikobewertung sowie der

Nachhaltigkeitsbewertung wäre als Aktivitäten in den *Stage's* einzuordnen. Die Zwischenevaluierung und die MCDA entsprechen den *Gate's* zur Entscheidungsfindung.

Der Bewertungsansatz könnte hierbei eine Grundlage für einen strukturierten StageGate®-Prozess in der frühzeitigen präklinischen Entwicklung entlang eines Zulassungsprozesses neuer medizinisch-pharmazeutischer Produkte bilden bzw. in diesen integriert werden. Es ergänzt bisherige Arbeiten zur Nachhaltigkeit im Bereich Pharmazie und Medizin, welche sich zuvor mit dem Nachhaltigkeitsmanagement [133] oder der Prozessoptimierung in der pharmazeutischen Herstellung [132] befasst haben.

Physikochemische Eigenschaften als Entscheidungskriterium und Zulassungsvoraussetzung

Die physikochemische Charakterisierung der Nanopartikel-Formulierungen (NPF) diene im Bewertungsansatz nicht ausschließlich der Produktbeschreibung, wie es DIN CEN / TS 16937 [43] und OECD [106] empfehlen, sondern wurde z.T. in die Entscheidungsfindung mit eingebunden. Die Angaben zum Hüllmaterial, zum hydrodynamischen Radius, zur Oberflächenladung oder auch die Bestimmung der Eisenoxid-Modifikation wurden für die Produktbeschreibung verwendet, während die chemische Zusammensetzung und die magnetischen Eigenschaften für eine weiterführende Bewertung verwendet wurden. Die Bewertung nach ICH-Q3D (Tabelle 38, Seite 63), auf der Grundlage der chemischen Zusammensetzung, erlaubte die Beurteilung in der dosisabhängigen Einhaltung elementspezifischer Grenzwerte, um einer Intoxikation durch die NPF bei Exposition bzw. Applikation am Menschen vorzubeugen. Die Einhaltung der Grenzwerte in sechs Produktionschargen wäre dabei für eine spätere Zulassung der NPF als medizinisch-pharmazeutisches Produkt verpflichtend [166]. Solche Zulassungsanforderungen sollten frühzeitig in der Produktentwicklung berücksichtigt und in der Nachhaltigkeitsbewertung medizinisch-pharmazeutischer Produkte integriert werden, um die Etablierung von Ansätzen zur Nachhaltigkeitsbewertung in Pharmazie und Medizin stärker zu fördern. Bei Kontrastmitteln sind, in Hinblick auf die Zulassung, auch die magnetischen und bildgebenden Eigenschaften entscheidend, woran z.B. der Zulassungsprozess des Kontrastmittels Sinerem® scheiterte [264]. Eine hohe Sättigungsmagnetisierung verkürzt u.a. die transversale Relaxationszeit (Gleichung 8, Seite 32), weshalb in der Entwicklung von NPF versucht wird, diese zu maximieren [265]. Ein Schwellenwert ist jedoch nicht beschrieben, weshalb die Ergebnisse der Sättigungsmagnetisierung der NPF (Tabelle 36, Seite 61) in einem selbstdefinierter Schwellenbereich von 40-80 Am²/kg aus Messungen der ehemals zugelassenen Kontrastmittel Resovist® und Feridex® [234, 237, 238] gegenübergestellt wurden.

Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass eine weiterführende Bewertung auf der Grundlage der chemischen Zusammensetzung und der magnetischen Eigenschaften entwickelt wurde. Diese erlaubte es, die physikochemischen Materialeigenschaften in Kriterien zur Entscheidungsfindung für die Eignungs- und Risikobewertung zu überführen, die bei der Entscheidungsfindung von Relevanz waren.

Damit löst sich der Bewertungsansatz davon, die physikochemischen Eigenschaften als ausschließlich produktbeschreibende Größen zu verwenden. Zudem konnte ein Ansatz entwickelt werden, mit dem bereits in einer frühen Entwicklungsphase geprüft werden kann, ob medizinisch-pharmazeutische Produkte notwendige Zulassungsvoraussetzungen erfüllen.

Die Eignungs- und Risikobewertung

Die Eignungs- und Risikobewertung hatte einen klaren Schwerpunkt im Screening der Hämkompatibilität sowie von Stabilität und Degradation nach der Injektion der NPF (Tabelle 10, Seite 30). Es konnten sowohl die Stabilität in *simulated body fluid* und ein vollständiger Abbau in *artificial lysosomal fluid* über 28 Tage nachgewiesen werden (Tabelle 39, Seite 64). Dies belegt die diskutierte Pharmakologie der NPF [151] im Abbau in gelöster Form in der sauren Umgebung von Lysosomen in Zellen. Nach dem Abbau in den Lysosomen könnte demnach das Eisen über die Proteine Ferritin und Hämosiderin, welche den Metabolismus regulieren, in den Körperreserven gespeichert oder zur Synthese von Hämoglobin und Myoglobin verwendet werden. Der physiologische Abbau der NPF würde zudem einen Eintrag in die Umwelt als menschliches Ausscheidungsprodukt ausschließen, was ein Vorteil gegenüber dem Eintrag von Gadolinium-Chelatkomplexen in die Umwelt nach der Exkretion wäre [139]. Anhand von *in vivo*-Studien wäre allerdings nochmals zu belegen, ob eine Exkretion der NPF auszuschließen ist.

Die Produktlebenszyklusanalyse

Kommt es zu keiner Exkretion der NPF, wäre auch der Produktlebenszyklus aus Herstellung und Anwendung in der MRT-Diagnostik vollständig betrachtet. Andernfalls wäre der Produktlebenszyklus mit einer fehlenden Betrachtung des *End of Life* (EoL) auf die Herstellung und Anwendung der NPF beschränkt und damit in Übereinstimmung zur Mehrzahl der Literaturstudien [103, 104]. Die Betrachtung eines EoL ist auf Grund einer unvollständigen Datenlage ein kritischer Punkt in der Lebenszyklusanalyse von Nanomaterialien.

Die ggf. notwendige Betrachtung der Auswirkungen eines möglichen EoL könnten durch die Integration nanospezifischer Umweltmodelle in den Bewertungsansatz (Abbildung 8, Seite 32) weiterführend ergänzt werden. Sallerie et al. [95] kombinierten das nanospezifische SB4N-Modell bereits mit dem USEtox-Modell zur Wirkungsabschätzung der Human- und Ökotoxizität von Nanopartikeln, beschränkten sich dabei allerdings auf ein Fallbeispiel über Titandioxid-Nanopartikeln. Demgegenüber entwickelte Böhm [266] ein Screening-Verfahren in Anlehnung an den entwickelten Bewertungsansatz (Abbildung 8, Seite 32). Das SB4N-Modell wurde, auf Grundlage von Daten zur Stabilität und Degradation, zur Charakterisierung der potenziellen Umweltverteilung von NPF 1 verwendet. Die Methoden zur Analyse der NPF in relevanten Medien wurden dabei von physiologischen auf umweltrelevante Medien übertragen (z.B. Süßwasser, Meerwasser, Abwasser).

Die Umweltwirkungsabschätzung entlang des Produktlebenszyklus betrachtete die potenziellen ökologischen Auswirkungen in den einzelnen Prozessschritten der Herstellung, der Weiterverarbeitung und der medizinischen Anwendung der NPF (Abbildung 23, Seite 74 und Abbildung 24, Seite 75). Es zeigte sich, dass die potenziellen Umweltauswirkungen entlang der Herstellungsverfahren der NPF gegenüber der Mehrstufen-Synthese von Gadolinium-Chelatkomplexen deutlich niedriger sind (Abbildung 23, Seite 74). Daneben hat die Herstellung der Kontrastmittel insgesamt einen deutlich geringeren Anteil an den potenziellen Umweltauswirkungen als die medizinische Anwendung in der MRT-Diagnostik. Die Herstellung und der Betrieb eines Magnetresonanztomographen bedingen deutlich höhere Umweltwirkungspotenziale als die Bereitstellung des Kontrastmittels (Abbildung 24, Seite 75). Die Bewertung der potenziellen Umweltauswirkungen entlang des Lebensweges der Kontrastmittel müssten in fortführenden Arbeiten weitgefasseter betrachtet und spezifiziert werden. Hierbei wären gesundheitsökonomische Aspekte zu berücksichtigen [134], z.B. dort wo MRT-Messungen Teil von Behandlungsstrategien in der Krebstherapie sind [267]. Durch eine empfindliche und spezifische Diagnostik können die notwendige Anzahl von Messungen und Anschlussbehandlungen, deren Kosten sowie die damit verbundenen Umweltlasten reduziert werden [268].

Die Analyse der Ressourcenverfügbarkeit

Da in der Diskussion um Eisenoxid-Nanopartikel mögliche Vorteile in der Ressourcenverfügbarkeit von Eisen gegenüber Gadolinium als kritische Ressource [144] bestehen, wurde die Produktlebenszyklusanalyse durch eine Analyse der Ressourcenverfügbarkeit erweitert. Mit der integrierten ESSENZ-Methodik wurde die Ressourcenverfügbarkeit- im Gegensatz zu bisherigen qualitativen Analysen [156] - quantitativ bewertet (Abbildung 25, Seite 76 und Abbildung 26, Seite 77). In der Bewertung wurde von einer niedrigeren Dosis der NPF gegenüber der Verabreichung von Gadolinium-Chelatkomplex Gadovist® ausgegangen (Tabelle 12, Seite 37). Entgegen den Arbeiten von Wigger et al. [156] lag der Ressourcenverbrauch von Eisen gegenüber Gadolinium höher (Abbildung 25, Seite 76), aufgrund der höheren Masse an Reserven der Seltenen Erden gegenüber Eisen bei einer fast gleichen Extraktionsrate. Es bestätigte sich aber dennoch der Vorteil in der Ressourcenverfügbarkeit, da Eisen zu 90 % zurückgewonnen und wiederverwertet werden kann (Anhang 3, Tabelle A3.1, Seite 107), während Gadolinium nur zu ≤ 1 % zurückgewonnen wird [247].

Technologische Reife und Arbeitssicherheit

In der frühen Phase der Entwicklung der NPF wurden vorrangig - und abweichend zu DIN CEN / TS 16937 [43] - die technologischen Voraussetzungen für eine Maßstabsvergrößerung gegenüber der Prozessoptimierung in den Herstellungsverfahren betrachtet. Dies wurde mit der Risikobewertung in der Arbeitssicherheit nach dem Ansatz des *Control Banding* kombiniert.

Aufgrund der bereits aufgezeigten Prozessdemonstration und eines Konzepts für einen kompletten Produktionsbereich wurde die technologische Entwicklung für die Maßstabsvergrößerung der Herstellung von Nanomaterialien aus der Gas-Phase gegenüber dem Stand bei den nasschemischen Syntheseverfahren als weiterentwickelt eingeschätzt. Optimierungspotenziale bestehen allerdings im Energieverbrauch des Lasersystems, bei dem sich durch eine Abwärmenutzung und neue Lasertechnologien mögliche Einsparpotenziale in den potenziellen Umweltbelastungen finden lassen (Abbildung 21, Seite 72). Abgeleitete theoretische Produktionsprozesse (Abbildung 30, Seite 82) wurden auf der Grundlage der identifizierten technologischen Entwicklungen [249-260] in der Arbeitssicherheit bewertet. Dabei erwiesen sich die potenziellen (nanospezifischen) Risiken bei der nasschemischen Synthese oder in der Gas-Phasen-Synthese als handhabbar (Tabelle 42, Seite 84). Eine geschlossene verfahrenstechnische Produktionsanlage und Standardsicherheitsmaßnahmen bei der Herstellung, Weiterverarbeitung und Verpackung (z.B. Filtermasken, Belüftung, Arbeiten in einer Glove-Box) erscheinen in einer ersten Einschätzung ausreichend, um die Arbeitssicherheit zu gewährleisten. Nur bei Arbeitsaufgaben, die einen direkten Kontakt mit den Nanomaterialien (oder deren Rückständen) erfordern, sind eine besondere Aufmerksamkeit und angemessene Kontrollen erforderlich.

Die Mehrkriterien-Analyse

Die MCDA wurde im Bewertungsansatz verwendet, um die Vielzahl der Daten aus der Risiko- und Nachhaltigkeitsbewertung der NPF nach DIN CEN / TS 16937 [43] für eine transparente und strukturierte Entscheidungsfindung zusammenzuführen (Abbildung 8, Seite 32). Dabei konnte anhand einer Befragung der Projektpartner (Tabelle 33, Seite 58) eine unterschiedliche Deutung in der Relevanz der Argumente und der Gewichtung der Gesamtergebnisse mit einbezogen werden (Abbildung 34, Seite 88).

Die Verwendung der Methodik wird in der Literatur mehrfach empfohlen [117, 126, 269], insbesondere auch für die Entscheidungsfindung in FuE [93]. Die vorliegende Arbeit demonstriert in dem Kontext eine Fallstudie in Übereinstimmung mit den Diskussionen über die Anwendung einer MCDA. Rycroft et al. [121] empfehlen eine differenzierte Betrachtung und Evaluierung in den Risiken (z.B. Hämkompatibilität, Seite 63), Produktvorteilen (Degradation unter physiologischen Bedingungen, Tabelle 39, Seite 64), (ökologische) Nachhaltigkeit (Abbildung 23, Seite 74 und Abbildung 24, Seite 75) und Kosten (Abbildung 32, Seite 85) in der Nanomedizin.

Die Entwicklung eines Bewertungsansatzes gestaltet sich jedoch schwierig. Während das Konzept nach DIN CEN / TS 16937 [43], die Risikobewertung in der Arbeitssicherheit nach dem Ansatz des *Control Banding* [85] und die Lebenszyklusanalyse [55] standardisiert sind, fehlen Standards in der Mehrkriterien-Analyse [126]. Es bedurfte sowohl einer selbstdefinierten einheitlichen Formatierung und Übersetzung der Daten aus Risikobewertung und Nachhaltigkeitsbewertung (Tabelle 32, Seite 56) als auch Überlegungen zum Einbringen von Gewichtungen (Tabelle 34, Seite 58). Die Methodik ermöglicht

eine subjektive Bewertung, allerdings könnten die Ergebnisse und die Entscheidungsfindung bei einem fehlerhaften Ansatz verzerrt werden. Um dies auszuschließen, wurde bei den gewichteten Gesamtergebnissen die Sensitivität in zwei unterschiedlichen Arten der Wichtung analysiert (Tabelle 34, Seite 58 und Abbildung 34, Seite 88). Die Gewichtung trug insgesamt dazu bei, die Präferenzen zu schärfen und die Identifikation der bestgeeigneten NPF 10 und NPF 13 zu vereinfachen. Weitere Fallstudien wären allerdings notwendig, um Leitlinien bzw. Standards für die Mehrkriterien-Analyse in der Nanomedizin, dem Sektor der Pharmazie oder sektorübergreifend abzuleiten und zu definieren.

Die Auswahl der Nanopartikel-Formulierungen

In der Gesamtauswahl aus dreizehn Nanopartikel-Formulierungen (NPF) konnten NPF 10 und NPF 13 (Tabelle 6, Seite 25) als bestgeeignete Formulierungen identifiziert werden (s. Seite 85-88) und wären für die Weiterentwicklung zu empfehlen. Die zwei Formulierungen zeigten auf der Grundlage der absoluten Ergebnisse die höchste Präferenz (Abbildung 34, Seite 88). Allerdings kann die Auswahl von NPF 10 als Kompromiss angesehen werden.

Die Auswahl von NPF 10 erfolgte nicht ausschließlich aufgrund herausragender Materialeigenschaften, NPF 10 hatte bspw. eine der niedrigsten Sättigungsmagnetisierungen (Tabelle 36, Seite 61). Jedoch waren alternative NPF in einzelnen Kriterien klar auszuschließen. Im Vergleich zu NPF 1 enthielt NPF 10 z.B. keine elementaren Verunreinigungen (Tabelle 37/63). Jedoch bei einer Verbesserung der chemischen Reinheit wäre NPF 1 mit einem geringeren hydrodynamischen Durchmesser (Tabelle 35, Seite 60) und einer höheren Sättigungsmagnetisierung (Tabelle 36, Seite 61) in den bildgebenden Eigenschaften gegenüber NPF 10 zu präferieren. Demnach müssten die Ergebnisse in der Mehrkriterien-Analyse nicht ausschließlich die Grundlage einer endgültigen Entscheidungsfindung sein. Alternativ kann es auch die Basis weiterer iterativer Schritte im Bewertungsansatz sein. In der Rückmeldung an die Partikelhersteller müssten die Materialeigenschaften der NPF nachfolgend optimiert werden. In einer wiederholten Bewertung wäre dann über die Eignung der optimierten NPF zu entscheiden.

In einem beispielhaften Szenario konnte ein entsprechendes Vorgehen für die Auswahl von NPF 13 demonstriert werden. NPF 12 war aufgrund der Materialeigenschaften (u.a. zu niedrige Sättigungsmagnetisierung) in der Eignungs- und Risikobewertung auszuschließen (s. Zwischenevaluierung, Seite 65-66). Jedoch konnte in vorangegangenen Arbeiten zur Gas-Phasen-Synthese durch Laservaporisation die alternative NPF 13 mit einer höheren Sättigungsmagnetisierung hergestellt werden [157]. Unter der Annahme der Syntheseoptimierung und verbesserter Materialeigenschaften zeigte die NPF 13 bei der erneuten Bewertung in der Mehrkriterien-Analyse die höchste Präferenz (Abbildung 34, Seite 88) und wäre für die Weiterentwicklung zu empfehlen.

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Es konnte ein ganzheitlicher Bewertungsansatz nach DIN CEN / TS 16937 erstellt werden, welcher in einer Fallstudie zur Entscheidungsfindung über Eisenoxid-Nanopartikel als MRT-Kontrastmittel

angewendet wurde. Der Bewertungsansatz untergliederte sich in die Eignungs- und Risikobewertung sowie die Nachhaltigkeitsbewertung der Nanopartikel-Formulierungen (NPF). Diese Zweiteilung reduzierte durch eine Zwischenevaluierung die Anzahl der NPF. Dadurch konnte der Aufwand in der Datenerhebung und der Bewertung der NPF reduziert werden. Für anwendungsspezifische Fragestellungen wurde der Bewertungsansatz angepasst und methodisch erweitert. Gegenüber bisherigen Standards konnten physikochemische Materialeigenschaften von produktbeschreibenden Größen in Kriterien zur Entscheidungsfindung überführt werden. Die Bewertung elementarer Verunreinigungen nach ICH-Q3D integrierte zudem Zulassungsvoraussetzungen für Kontrastmittel in die frühzeitige Entwicklung der NPF.

Die Untersuchung der Stabilität und Degradation der NPF in physiologisch relevanten Medien (z.B. *artificial lysosomal fluid*) gab Aufschluss über die mögliche Pharmakologie und den Produktlebenszyklus. Die NPF zeigten durch einen möglichen Abbau in der Umgebung von Lysosomen in Zellen einen Vorteil gegenüber Gadolinium-Chelatkomplexen als herkömmliche Kontrastmittel. Die Exkretion und der Eintrag der NPF in die Umwelt mit unklaren Auswirkungen im *End of Life* wären gegenüber Gadolinium-Chelaten auszuschließen. Allerdings müssten sich diese ersten Ergebnisse in Weiterführenden *in vivo*-Studien der NPF bestätigen.

Weiterhin konnten mögliche Produktvorteile in der Ressourcenverfügbarkeit von Eisen gegenüber Gadolinium als kritische Ressource bestimmt werden, wofür die herkömmliche Lebenszyklusanalyse in der ökologischen Nachhaltigkeit durch eine quantitative Analyse der Ressourcenverfügbarkeit erweitert wurde. Dabei besteht ein Vorteil in der Ressourcenverfügbarkeit trotz einem höheren Ressourcenverbrauch an Eisen, da es gegenüber Gadolinium zurückgewonnen und wiederverwertet wird.

In einer Mehrkriterien-Analyse wurde die Vielzahl der gewonnen heterogenen Daten aus der Risiko- und Nachhaltigkeitsbewertung für eine transparente und strukturierte Entscheidungsfindung zusammengeführt. Dabei konnten anhand einer Befragung der Projektpartner eine unterschiedliche Deutung in der Relevanz der Argumente und der Gewichtung der Gesamtergebnisse mit einbezogen werden, was die Bestimmung der Präferenz der NPF schärfte und eine Entscheidungsfindung vereinfachte. Aus der Gesamtauswahl von dreizehn NPF konnten zwei NPF für eine Weiterentwicklung empfohlen werden. Demgegenüber könnten die ausselektierten NPF in einem iterativen Schritt und nach einer entsprechenden Optimierung in ihren Materialeigenschaften einer wiederholten Beurteilung unterzogen werden.

Insgesamt konnte das Konzept nach DIN CEN / TS 16937 in der gewählten Fallstudie über Eisenoxid-Nanopartikel als Kontrastmittel umgesetzt werden. Zusammen mit weiteren Fallstudien könnten Leitlinien/Standards für die ganzheitliche Bewertungen und insbesondere für die Mehrkriterien-Analyse in der Nanomedizin, den Sektor Pharmazie oder sektorübergreifend abgeleitet und definiert werden. Das würde eine Etablierung von Konzepten zur Risiko- und Nachhaltigkeitsbewertung fördern und diese von der Diskussion zur Anwendung in der Produktentwicklung bringen.

Anhang 1 – Charakterisierung der NPF

Die jeweiligen Nanopartikel-Formulierungen (NPF) (Tabelle 6, Seite 25) wurden vor den jeweiligen Untersuchungen unter Anwendung von magnetischer Separation abgeschieden. Die NPF wurden mit sterilfiltriertem bidestilliertem Wasser (WFI) gereinigt und unter Verwendung von Ultraschall resuspendiert. Die erhaltenen Suspensionen wurden ggf. vor der weiteren Analyse und Charakterisierung in WFI bei 4-8 °C eingelagert (Kühlschrank, Labex-462, Philipp Kirsch GmbH).

A1.1 Photonenkorrelationsspektroskopie

Der hydrodynamische Durchmesser und der Polydispersitätsindex (PDI) der Suspensionen (50 µg/mL) wurden durch Photonenkorrelationsspektroskopie gemessen, wobei der Zetasizer Nano ZS verwendet wurde (4 mW He-Ne-Laser, 633 nm, 173° Streuwinkel, 25 °C) (Malvern Instruments GmbH). Die Messungen wurden mit mindestens fünf Durchläufen in ZEN 0040-Mikroküvetten (Malvern Instruments GmbH) durchgeführt und die Ergebnisse wurden mit dem CONTIN-Algorithmus unter Verwendung der Zetasizer-Software-Version 7.11 berechnet. Die Ergebnisse sind als Mittelwert von fünf Durchläufen dargestellt.

A1.2 Laser Doppler Anemometrie

Die Messungen des Zeta-Potentials wurden unter Verwendung der Laser Doppler Anemometrie (LDA) unter Verwendung des Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments GmbH) durchgeführt. Die Messungen wurden mindestens fünfmal mit jeweils 12 Durchläufen in Einwegkapillarzellen DTS1070 (Malvern Instruments GmbH) bei 25 °C durchgeführt. Die Ergebnisse sind als Mittelwert von fünf Wiederholbestimmungen dargestellt.

A1.3 Transmissionselektronenmikroskopie

Morphologische und strukturelle Eigenschaften der Nanopartikel wurden durch Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) untersucht. Für die Messung der NPF wurden 4 µL der jeweiligen Suspension (50 µg/mL) auf einem Formvar/Kohle-beschichteten Kupfernetz (S162 Plano GmbH) aufgetragen. Zur Verbesserung des Bildkontrast wurden 4 µL einer 2,5% Uranylacetat Lösung zugegeben. Die Proben wurden mit einem Transmissionselektronenmikroskop CEM 902A (Carl Zeiss AG) bei einer Beschleunigungsspannung von 80 kV untersucht. Die Fotos wurden mit einer 1k x 1k FastScan-F114 CCD-Kamera (TVIPS GmbH) aufgenommen, die am Mikroskop angebracht war.

A1.4 Röntgendiffraktometrie (XRD)

XRD wurde verwendet, um die Kristallitgrößen der NPF und die vorliegende Eisenoxid-Modifikation zu bestimmen. Die Analyse wurde mit einem Bruker D8 ADVANCE durchgeführt. Die Suspensionen (25 mg/mL) wurden zuerst getrocknet und anschließend gemessen, um ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis zu erhalten. Die Kristallitgröße wurde am (311) -Peak unter Verwendung der Rietveld-Methode [270] bestimmt.

A1.5 Raman Spektroskopie

Die Art der Eisenoxidmodifikation wurde durch Raman-Spektroskopie unter Verwendung eines Lab Ram HR VIS (Horiba Scientific) untersucht. Die Wellenlängen der Laser betrugen 633 nm und 473 nm. Die Objektivvergrößerung wurde zwischen 10x und 50x variiert, die optimierte Messzeit für die Nanopartikelsuspensionen (25 mg/mL) betrug 80 s bei fünf Wiederholungen. Die Daten wurden mit der gerätespezifischen Software LabSpec 5 sowohl mit der eingebauten Datenbank SpecID als auch mit Literaturangaben [271, 272] ausgewertet.

A1.6 Vibrating Sample Magnetometry (VSM)

Die magnetischen Eigenschaften der NPF wurden mit einem VSM Micromag TM 3900 (Princeton Measurement Systems) bei Raumtemperatur gemessen. Proben der NPF wurden nach Trocknung bei Raumtemperatur untersucht. Es wurden die Hysteresis-Schleifen bis hin zum Sättigungszustand und die Remanenzkurven analysiert (maximale Feldstärke 14 kOe). Die Sättigungsmagnetisierung M_s wurde über eine Normierung bezogen auf die Probenmasse ermittelt.

A1.7 Röntgenfluoreszenz (XRF)

Die chemische Zusammensetzung wurde durch XRF-Spektroskopie (S8-Tiger-Spektrometer, Bruker) in einer zerstörungsfreien Analyse bestimmt. Die Elementarkonzentrationen der Nanopulver oder der Suspensionen (25 mg/mL) wurden durch semi-quantitative Analyse mit der gerätespezifischen Software SpectraPlus im ppm-Bereich ermittelt.

A1.8 Lagerstabilität der Nanopartikel

Die Lagerstabilität der Nanopartikelsuspensionen (50 µg/mL) wurde über einen Zeitraum bis zu 6 Monaten bei 4-8 °C im Kühlschrank (Labex-462, Philipp Kirsch GmbH, Deutschland) untersucht. Änderungen des hydrodynamischen Durchmessers und des Zeta-Potenzials wurden, wie bereits beschrieben (s. A1.1 und A1.2, Seite 96) zu verschiedenen Zeitpunkten (0 d, 14 d und 90 d) analysiert.

A1.9 Stabilität und Degradation in biologischen Medien

Die Stabilität und das Abbauverhalten der NPF wurden in verschiedenen physiologischen Medien nach Marques et al. [273] und Stopford et al. [274] untersucht. Verhältnisse ähnlich dem Blutplasma und in Lysosomen wurden durch entsprechende Medien (*simulated body fluid* (SBF) pH 7,4 und *artificial lysosomal fluid* pH 4,5) simuliert. Die Lösungen wurden unter Verwendung von WFI hergestellt und nach pH-Einstellung sterilfiltriert (0,2 µm-Filter). Die Zusammensetzung der Medien ist in Tabelle A1.1 zusammengefasst.

Tabelle A1.1: Zusammensetzung physiologischer Medien zur Untersuchung der Stabilität und des Abbauverhaltens von Nanopartikel-Formulierungen [273, 274].

ALF – <i>artificial lysosomal fluid</i> pH = 4,5		SBF – <i>simulated body fluid</i> pH = 7,4	
Substanz	Masse [g]	Substanz	Masse [g]
CaCl ₂ * 2 H ₂ O	0,128	CaCl ₂ * 2 H ₂ O	0,387
Citronensäure	20,800	KCl	0,225
Glycerin	0,059	KH ₂ PO ₄	0,138
MgCl ₂	0,146	MgCl ₂	0,146
Na-Citrat * 2 H ₂ O	0,077	NaCl	8,035
NaCl	3,210	NaHCO ₃	0,355
Na ₂ HPO ₄ * 7 H ₂ O	0,179	NaSO ₄	0,072
Na-Lactat (50 %)	0,170	TRIS	6,118
NaOH	6,000	1 M HCl	39 ml
Na-Pyruvat	0,086		
NaSO ₄	0,039		
Na-Tartrat * 2 H ₂ O	0,090		
Formaldehyd 37 %	2,703 ml		

Für die Untersuchung von Stabilität und Abbau wurden die NPF (Tabelle 6, Seite 25) in SBF (pH 7,4) und ALF (pH 4,5) inkubiert. Es wurden 1000 µL Medium mit einer Konzentration der NPF von 50 µg/ml bei 37 °C in einem Inkubationsschüttler (KS 4000 ic control, IKA-Werke GmbH & Co.KG) bei 110 U / min für bis zu 28 Tage in braunen Glasinjektionsflaschen (Fiolax® 38 x 20,5 mm, Schott AG) verschlossen mit Bromobutyl-Stopfen (Zscheile & Klinger GmbH) gegeben. Nach 1 d, 7 d und 28 d wurden die jeweiligen Proben der NPF genommen und bei 30.000 x g und 8 °C für 10 min zentrifugiert (Avanti 30, Beckmann Coulter GmbH). Der Überstand wurde vorsichtig entfernt, ohne das Pellet zu beschädigen. Die Pellets wurden zweimal unter Verwendung von WFI gewaschen, gefolgt von wiederholter Zentrifugation. Die Pellets wurden anschließend in 1000 µL einer 0,1 mol/L Salzsäure aufgenommen und über Nacht bei 70 °C inkubiert, um ein vollständiges lösen der Eisenoxid-Kernen sicher zu stellen. Die Quantifizierung des aus den Magnetit- oder Maghemit-Nanopartikeln freigesetzten Eisens wurde mittels spektroskopischer Messungen durchgeführt. Das Eisen wurde unter Zugabe von Bathophenanthrolindisulfonsäure (BPS) komplexiert [275]. 500 µL der NPF wurden mit 20 µL einer 4,95 mM BPS-Lösung und 10 µl frisch zubereiteter Ascorbatlösung (100 mM) gemischt. Für Messungen in SBF wurden zusätzlich 50 µL einer 5 mM Zitronensäurelösung zugegeben. Zur Bestimmung des gesamten Eisengehalts wurden die Proben vor der Inkubation im Verhältnis 1:20 mit WFI auf eine Endkonzentration von 0,005 M HCl verdünnt. Nach 8 min Inkubation bei Raumtemperatur

wurden 200 µL jeder Probe in eine 96-Well-transparente Polystyrolmikroplatte (Greiner bio-one GmbH) überführt und die Absorption wurde bei 535 nm gemessen (Spark 10M, Tecan Group Ltd.). Standardkurven zur Gehaltsbestimmung wurden durch Messungen von mindestens fünf Eisen (III) - ziträt-Lösungen in ALF und SBF im Bereich von 0,00 bis 0,06 mmol/L gemessen. Alle Experimente wurden dreimal wiederholt und der mittlere prozentuale Eisengehalt ist dargestellt.

A1.10 *in vitro* Hämokompatibilität

Die hämolytische Aktivität der Nanopartikel und die Erythrozytenaggregation wurden nach modifizierten Methoden von Bauer et al. [276] untersucht.

Zur Bestimmung der hämolytischen Aktivität wurden Blutproben von Schafen in heparinisierten Röhrchen gesammelt und innerhalb von 24 Stunden nach der Entnahme verwendet. Die Zellzahl wurde nach 7-minütiger Zentrifugation bei 2880 x g (Eppendorf Centrifuge 5804R, Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland), Entfernung des Blutplasmas und drei Waschschritten mit 150 mM NaCl-Lösung auf 8×10^6 Zellen / µl eingestellt. Serienverdünnungen der Materialien in 150 mM NaCl wurden mit der Erythrozyten-Stammlösung (1:1) in 96-Well-Platten (Greiner bio-one GmbH) bei einem Gesamtvolumen von 400 µl gemischt, um einen Endkonzentrationsbereich von 0,0244 - 50 µg/mL zu erhalten. Nach 60-minütiger Inkubation bei 37 ° C und anschließender Zentrifugation (2250 x g) wurde freigesetztes Hämoglobin durch spektrophotometrische Messung des Überstands bei 544 nm (Fluostar OPTIMA, BMG Labtech GmbH, Offenburg, Deutschland) quantifiziert. Als Kontrollen wurden rote Blutkörperchen (RBC) mit 1% Triton X-100-Lösung (Positivkontrolle, Ferak Berlin GmbH, Berlin, Deutschland) bzw. 150 mM NaCl-Lösung (Negativkontrolle) behandelt. Es erfolgte eine Doppelbestimmung und die Experimente wurden einmal wiederholt. Der Prozentsatz des freigesetzten Hämoglobins wurde für die vier Werte als Mittelwert ± SD gemäß der folgenden Gleichung 1.1 berechnet:

$$\text{Hämolyse [\%]} = \frac{(A_{\text{Probe-blank}}) - (A_{\text{Negativkontrolle-blank}})}{A_{\text{Positivkontrolle-blank}}} \cdot 100 \quad (\text{Gleichung 1.1})$$

Die hämolytische Aktivität wurde gemäß ASTM F756-00-Standard [277] bewertet und klassifiziert (Tabelle A1.2).

Tabelle A1.2: Klassifizierung der hämolytischen Aktivität.

0 – 2 %	Nicht hämolytisch
2 – 5 %	Schwach hämolytisch
> 5 %	Hämolytisch

Für die Bestimmung der Erythrozytenaggregation wurde eine RBC-Stammlösung in gleicher Weise hergestellt, wie bei den Experimenten zur Hämolyse bereits beschrieben. 20.000 Erythrozyten / µl in 150 mM NaCl-Lösung wurden 1:1 mit der jeweiligen Nanopartikeldispersion gemischt, was zu Endkonzentrationen von 0,0244–50 µg/ml führte. Nach 2-stündiger Inkubation wurde die Erythrozytenaggregation durch mikroskopische Beobachtung bewertet (Leica DM IL, Achromat 10 / 0,20 Phaco 1a Objektiv, 200-fache Vergrößerung, Leica Microsystems, Wetzlar, Deutschland) und

in drei Stadien eingeteilt (Stadium 1: keine Aggregation, Stadium 2: mäßige Aggregation mit Rouleaux-Bildung, wobei die Mehrzahl der Erythrozyten diskret bleibt, Stadium 3: Aggregation fast aller Erythrozyten in Clustern [276, 278]. Als Positiv- und Negativkontrolle wurden Erythrozyten mit 25 kDa verzweigter Polyethylenimin (PEI) -Lösung 30 µg/ml (zur Verfügung gestellt durch BASF, Ludwigshafen, Deutschland) bzw. 150 mM NaCl-Lösung behandelt. Zusätzlich wurde die Erythrozytenaggregation unter Verwendung eines spektrophotometrischen Assays analysiert [276]. Die Proben wurden bei 645 nm (Fluostar OPTIMA) gemessen. Zur Quantifizierung der Erythrozytenaggregation wurde ΔAbs nach Gleichung 1.2 berechnet:

$$\Delta Abs = (A_{nc} - blank) - (A_{sample\ min} - blank) \quad (\text{Gleichung 1.2})$$

wobei A_{nc} die Absorption der Negativkontrolle (Erythrozyten in 150 mM NaCl-Lösung) und $A_{sample\ min}$ die niedrigste Probenabsorption aller analysierten Konzentrationen ist (0,0244 bis 50 µg / ml). Als Blindprobe (*blank*) wurde ein Äquivalentvolumen von 150 mM NaCl-Lösung verwendet. Die Ergebnisse repräsentierten den Mittelwert \pm SD der vier Experimente.

A1.11 ex ovo Hühnereimodell

Befruchtete Eier vom Leghorn wurden von einem lokalen Lieferanten bezogen. Die Eier wurden bei 37 °C und 80 % relativer Luftfeuchtigkeit inkubiert. Nach 72 h wurden die Eier geöffnet und in eine Petrischale mit Ringer-Lösung pH 7,0 überführt. Für die Versuche wurden nur Eier ausgewählt, die in den Stadien 14–17 nach Hamburger und Hamilton [279] eine gut entwickelte *chickarea vasculosa* (CAV) aufwiesen. Vor der intravenösen Applikation von Polymerlösungen oder Nanopartikeldispersionen wurden die Eier weitere 24 h bei 37 °C und 80 % relativer Luftfeuchtigkeit in den Petrischalen inkubiert. Anschließend wurde 1 µL einer 2,5 mg/mL bzw. 25 mg/mL Polymerlösung bzw. Nanopartikeldispersion mit einer Hamilton-Spritze und einer Glaskapillare aus Borosilikat in die *Vitellin veins* injiziert. Für die Dosierung wurde ein Mikroinjektor (Sutter Instrument Company, Novato) verwendet. Als Negativkontrolle wurde physiologische Kochsalzlösung und als Positivkontrolle sowohl Natriumlaurylsulfat (SDS)-Lösung (1 % (Gew./Vol.) als auch 1 N NaOH (beide Carl Roth GmbH) gemäß den Empfehlungen des Interagency Coordinating Committee zur Validierung alternativer Methoden verwendet [280]. Nach 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 und 24 h wurden die Eier unter dem Stereomikroskop, Leica DM IL, Achromat 10 / 0,20 Phaco 1a Objektiv (200-fache Vergrößerung). Es wurden mögliche Effekte, wie Blutungen, Gefäßlyse, Thrombose und Letalität analysiert. Alle Versuche wurden mit zehn Eiern durchgeführt und einmal wiederholt.

Anhang 2 – Datenqualitätsanalyse LCA

Die Daten der Sachbilanz werden nach Weidema [180] in den Kategorien Datenqualität (A), Repräsentativität (B), Datenaktualität (C), Geographischer Ursprung¹⁹ (D) und Stand der Technik (E) bewertet. Hierbei erfolgt für die einzelnen Datensätze eine Bewertung in der jeweiligen Kategorie mit einem Punkteschlüssel von 1 bis 5. Bei einem Wert von 1 besteht die geringste und bei einem Wert von 5 die höchste Unsicherheit.

Tabelle A2.1: Pedigree-Matrix zur Datenqualitätsanalyse der Sachbilanz.

Bewertung		1	2	3	4	5
A	Datenqualität	Verifizierte Daten basierend auf Messungen	Verifizierte Daten und teilweise Annahmen oder nicht verifizierte Daten basierend auf Messungen	Nicht verifizierte Daten, z.T. basierend auf Annahmen	Qualifizierte Abschätzung eines Experten	Nicht qualifizierte Abschätzung oder unbekannte Angaben
B	Repräsentativität	Repräsentative Daten aus einer ausreichenden Auswahl von Standorten über einen ausreichenden Zeitraum	Repräsentative Daten von einer kleineren Anzahl von Standorten, jedoch für angemessene Zeiträume	Repräsentative Daten von einer angemessenen Anzahl von Standorten, aber aus kürzeren Zeiträumen	Repräsentative Daten von einer kleineren Anzahl von Standorten und kürzere Zeiträume oder unvollständige Daten von einer angemessenen Anzahl von Standorten und Zeiträumen	Repräsentativität unbekannt oder unvollständiger Daten von einer geringeren Anzahl von Standorten und / oder aus kürzeren Zeiträumen
C	Datenaktualität	Weniger als 3 Jahre Unterschied zum Studienjahr	Weniger als 6 Jahre Unterschied	Weniger als 10 Jahre Unterschied	Weniger als 15 Jahre Unterschied	Keine Angabe oder mehr als 15 Jahre Unterschied
D	Geographischer Ursprung	Daten aus dem Untersuchungsgebiet	Durchschnittsdaten aus einem größeren Gebiet, in dem das Untersuchungsgebiet enthalten ist	Daten aus einem Gebiet mit ähnlichen Produktionsbedingungen	Daten aus einem Gebiet mit etwas ähnlichen Produktionsbedingungen	Daten aus unbekanntem Gebiet oder Gebiet mit unterschiedlichen Produktionsbedingungen
E	Stand der Technik	Daten aus Unternehmen, Prozessen und untersuchten Materialien im Rahmen der Studie	Daten von Prozessen und Materialien im Rahmen der Studie, aber von unterschiedlichen Unternehmen	Daten von den untersuchten Prozessen und Materialien, jedoch aus unterschiedlichen Technologien	Daten zu verwandten Prozessen oder Materialien, jedoch von derselben Technologie	Unbekannte Technologie oder Daten zu verwandten Prozessen oder Materialien, jedoch aus unterschiedlichen Technologien

¹⁹ Regionaler Bezug zur festgelegten Systemgrenze von Deutschland

Tabelle A2.2: Datenqualitätsanalyse nach Weidema für die Modelle der Produktlebenszyklen von Gd = Referenz Gadovist, C = Nasschemische Synthese A von Nanopartikel-Formulierung (NPF) 1 und NPF 4, MM = Nasschemische Synthese B von NPF 6, NPF 9, NPF 10, NPF 11, LAVA = Laservaporisation von NPF 13. Bewertung in den Kategorien: A – Datenqualität, B – Repräsentativität, C – Datenaktualität, D – Geographischer Ursprung, E – Stand der Technik.

Datensätze aus der Datenbank Ecoinvent v 3.2; Allokation <i>cut-off</i> , [CH] = Schweiz, [DE] = Deutschland, [RER] = Europa, [GLOB] = Global	Modelle	A	B	C	D	E
acetic acid production, product in 98% solution state [RER]	MM	3	5	1	5	3
aluminium alloy production, Metallic Matrix Composite [CA-QC]	MRT	1	2	3	3	1
ammonia production, partial oxidation, liquid [RER]	MM	3	2	1	2	2
ammonium chloride production [GLO]	MM	4	5	3	2	2
ammonium sulfate production [RER]	MM	2	1	5	2	2
anionic resin production [CH]	Gd	3	4	5	3	1
argon production, liquid [RER]	LAVA	3	4	1	5	1
beet sugar production [CH]	MM	1	2	4	3	1
building machine production [RER]	MM, C	1	1	1	3	2
butane-1,4-diol production [RER]	C	1	2	4	2	1
butene production, mixed [RER]	MM	1	1	5	2	1
calcium chloride CaCl ₂ , at regional storage [CH]	C	2	4	4	3	1
carbon disulfide production [GLO]	MM	1	1	4	2	1
cationic resin production [CH]	Gd	2	4	5	5	1
carbon dioxide production, liquid [RER]	LAVA, C	3	2	5	3	2
carton board box production service, with offset printing [CH]	LAVA Gd, MM, C	2	2	1	3	4
chemical factory construction, organics [RER]	LAVA Gd, MM, C	2	2	5	1	1
chemical production, inorganic [GLO]	MRT	1	1	1	2	4
chemical production, organic [GLO]	MRT	1	1	1	2	4
chloroacetic acid production [RER]	Gd, MM, C	3	2	1	2	1
citric acid production [RER]	MM	1	1	3	2	1
compressed air production, 800 kPa gauge, <30kW, average generation [RER]	LAVA	3	5	1	2	3
computer production, desktop, without screen [GLO]	MRT	2	2	4	3	2
copper sulfate production [GLO]	C	2	2	1	2	1
chromium steel pipe production [GLO]	LAVA	5	4	1	2	2
dichloromethane production [RER]	Gd, MM	1	2	1	2	2
diethyl ether production [GLO]	Gd, MM	2	4	1	2	2
N,N-dimethylformamide production [RER]	Gd	2	4	1	2	1
dimethyl sulfate production [RER]	MM	3	5	4	5	2
EDTA production [RER]	C	3	4	1	2	1
electricity, high voltage, production mix [DE]	MRT	1	1	1	1	1
electricity mix [DE], Ecoinvent v2.2	MM	1	1	3	1	1
epichlorohydrin production from allyl chloride [RER]	MM	2	1	1	3	1
ethanolamine production [RER]	MM	3	1	4	5	1
ethyl acetate production [RER]	Gd	1	4	1	2	1
ethylene oxide production [RER]	MM	1	1	5	2	1
glass tube production, borosilicate [DE]	LAVA	2	2	1	1	4
glycine production [RER]	C	2	1	3	2	2
heat pump production, 30kW [RER]	LAVA	4	4	1	2	4
iron(II) chloride production [GLO]	C	3	4	5	3	4
iron(III) chloride production, without water, in 12% iron solution state [CA-QC]	C	3	4	1	3	2
laser machining, metal, with CO ₂ -laser, 2000W power [RER]	LAVA	1	1	4	2	1
maintenance lorry 28 metric ton [CH]	LAVA, Gd, MM, C	4	4	1	3	2
manganese dioxide production [GLO]	C	3	4	5	5	4
manganese sulfate production [GLO]	MM	3	3	4	2	2
market for acetone [GLO]	Gd	2	2	1	1	1
market for acetonitrile [GLO]	Gd	2	2	1	2	2
market for acetylene [GLO]	Gd	3	5	1	3	5
market for ammonia, liquid [RER]	C2	1	1	1	1	1
market for benzaldehyde [GLO]	Gd	3	3	4	1	1

market for chlorine, liquid [GLO]	LAVA	1	4	1	2	2
market for chlorosulfonic acid [GLO]	Gd	2	2	4	2	4
market for copper [GLO]	Gd	2	4	3	2	2
market for dichloromethane [GLO]	Gd	3	4	5	2	2
market for diethanolamine [GLO]	Gd	3	2	5	5	2
market for dioxane [GLO]	Gd	3	2	4	2	2
market for electricity, medium voltage [DE]	LAVA, Gd, MM, C	2	3	2	1	1
market for electricity, low voltage [DE]	MM, C, MRT	2	2	2	1	1
market for ethanol, without water, in 99.7% solution state, from fermentation, at service station [CH]	Gd, MM, C	3	3	1	3	1
market for ethylenediamine [GLO]	Gd, MM	3	4	5	2	1
market for ethylene carbonate [GLO]	Gd	2	3	1	2	2
market for formaldehyde [GLO]	Gd	1	4	1	2	1
market for helium [GLO]	LAVA, MRT	2	4	1	2	1
market for hydrochloric acid, without water, in 30% solution state [RER]	Gd, MM, C	2	2	1	2	2
market for hydrogen, liquid [RER]	Gd	5	1	3	2	3
market for hydrogen peroxide, without water, in 50% solution state [GLO]	Gd, C	1	3	1	2	1
market for iron scrap, sorted, pressed [GLO]	LAVA	3	4	1	2	2
market for lead concentrate [GLO]	Gd	2	3	1	2	1
market for light fuel oil [Europe without Switzerland]	LAVA, Gd, MM, C	1	1	1	2	1
market for lorry, 28 metric ton [GLO]	LAVA, Gd, MM, C	2	2	1	1	1
market for magnesium sulfate [GLO]	Gd, MM	3	5	1	2	4
market for N,N-dimethylformamide [GLO]	Gd, C	3	5	1	2	1
market for nitrogen, liquid [RER]	LAVA, C	1	1	1	2	1
market for oxygen, liquid [RER]	MM	3	1	1	2	5
market for packaging glass, white [GLO]	LAVA, Gd, MM, C	2	1	1	1	1
market for petrol, unleaded [RER]	LAVA, Gd, MM, C	1	2	1	2	5
market for pyridine [GLO]	Gd	1	2	4	2	1
market for samarium europium gadolinium concentrate, 94% rare earth oxide [GLO]	Gd	2	2	1	1	3
market for sodium hydroxide, without water, in 50% solution state [GLO]	LAVA, Gd, MM	1	1	1	2	2
market for steel, chromium steel 18/8 [GLO]	LAVA, MM, C, MRT	4	5	1	2	5
market for sulfur [GLO]	Gd	3	2	1	2	1
market for sulfuric acid [GLO]	Gd	2	1	5	2	1
market for transport, freight, lorry 16-32 metric ton, EURO4 [GLO]	LAVA, Gd	3	2	1	3	1
market for water, deionized, from tap water, at user [CH]	LAVA, Gd	2	3	1	3	1
methanol production, from synthetic gas [CH]	Gd	1	4	1	3	3
natural gas production [DE]	LAVA, Gd, MM, C	1	3	5	1	1
nitric acid production, product in 50% solution state [RER]	Gd, MM	1	1	5	2	1
offset printing, per kg printed paper [CH]	LAVA, Gd, MM, C	1	2	1	3	3
market for packaging glass production, white [GLO]	LAVA, Gd	2	5	1	1	4
market for palladium [GLO]	Gd	1	2	1	3	3
market for zinc concentrate [GLO]	Gd	1	3	1	3	2
molasses, from sugar beet, at sugar refinery [CH]	MM, C	3	3	3	3	1
phosgene production, liquid [RER]	MM	2	4	4	5	3
pig iron production [GLO]	MM, MRT	3	1	1	2	1
plywood production, for outdoor use [RER]	MRT	1	2	1	3	1
polypropylene production, granulate [RER]	MRT	2	2	1	2	3
potassium hydroxide production [RER]	Gd	1	5	1	3	2
potato starch production [DE]	C	2	2	5	1	1
silica sand production [DE]	LAVA, Gd	2	4	1	1	3
sodium carbonate from ammonium chloride production, at plant [GLO], Ecoinvent v2.2	C	2	2	5	2	1
sodium chloride, powder, at plant [RER]*	MM	2	2	5	2	1
sodium ethoxide production [RER]	Gd	1	4	4	2	1
sodium hydrosulfide production [RER]	MM	3	2	3	2	2
sodium nitrate production [RER]	C	2	2	3	2	1
sodium phosphate production [RER]	MM, C	2	2	5	2	2
solid unbleached board production [RER]	MRT	1	1	1	2	1
steam production in chemical industry [RER]	LAVA, Gd, MM, C	1	1	1	2	2

sulfuric acid production [RER]	Gd	1	4	5	2	2
toluene production, liquid [RER]	Gd	1	1	1	2	1
treatment of hazardous waste, hazardous waste incineration [CH]	Gd	1	2	1	3	1
treatment of wastewater, unpolluted, capacity 5E9l/year [CH]	C, MM	1	2	5	3	2
trifluoroacetic acid production [RER]	MM	2	1	4	2	4
trimethylamine production [RER]	Gd	3	4	5	2	4
ventilation system production, decentralized, 6 x 120 m3/h, steel ducts [CH]	LAVA	3	3	1	3	3
water production, deionized, from tap water, at user [CH]	LAVA, Gd, MM, C	2	3	1	3	1
zinc monosulfate production [RER]	C	3	4	4	2	2
Selbstdefinierte Datensätze						
Autoklav zur Sterilisation in der pharmazeutischen Weiterverarbeitung	LAVA, Gd, MM, C	1	4	2	1	1
Chemische Produktion	LAVA, Gd	1	1	1	1	4
Dextran-Fermentation	MM	2	2	5	3	2
Eisen(III)-sulfat	MM	3	5	5	5	1
Gadobutrol-Synthese	Gd	1	2	5	1	1
Glucuronsäure, Enzymatische Oxidation von Glucose	C	2	3	5	3	1
Hefeextrakt-Fermentation	MM	3	1	3	2	1
Herstellung von Hämatit	LAVA	3	3	5	5	1
Herstellung und Betrieb Kernspintomograph	MRT	1	1	2	1	1
LAVA-Prozess	LAVA	2	1	1	1	1
Fermentation Hefeextrakt, Ausgangsmaterial zur biotechnologischen Gewinnung von Dextran	MM	3	4	2	5	1
MRT-Diagnostik, Behandlung und Zubehör	MRT	3	3	3	2	1
Nanopartikelsynthese, chemicell GmbH	C	2	1	1	1	1
Nanopartikelsynthese, micromod Partikeltechnologie GmbH	MM	2	1	1	1	1
Pharmazeutische Weiterverarbeitung zum Endprodukt als Kontrastmittel	LAVA, Gd, MM, C	1	1	2	1	1
Synthese von Cyclen als Edukt zur Herstellung von Gadobutrol	Gd	1	3	5	5	1

Vorgehensbeschreibung in der Bewertung

In der Bewertung der Datenqualität der Sachbilanz unter Verwendung der Pedigree-Matrix (Tabelle A2.1) bleibt eine Unsicherheit durch eine subjektive Beurteilung. Diese erhöht sich durch die Diversität in den Angaben und keine einheitlichen Standards in der Dokumentation der Daten. Deshalb soll die Bewertung in der Datenqualität bei unterschiedlichen Informationsangaben bei einer Auswahl an Datensätzen repräsentativ gezeigt werden (Tabelle A2.3).

Tabelle A2.3: Beispiele in der Bewertung der Datenqualität anhand der Pedigree-Matrix.

Datensatz und Quelle	Informationen und Angaben	Bewertung der Datenqualität	Kommentar
acetic acid production, product in 98% solution state [RER] aus Reports über Ecoinvent-Datenbank v2.0	Herstellung im Monsanto-Prozess. Daten valide für Zeitraum 2000 bis 2016. Datensatz basierend auf theoretischen Daten. Es ist die Abbildung eines veralteten Herstellungs-prozesses der BASF, welcher vergleichbar mit dem Monsanto-Prozess ist. Der Datensatz ist unvollständig und berücksichtigt ausschließlich die wichtigsten Elementarflüsse. Der Energieverbrauch, als auch Verbrauch an Methanol und Kohlenstoffdioxid basiert auf Expertenangaben. Keine genauen Angaben zum geographischen Ursprung der Daten möglich.	Datenqualität 3 Repräsentativität 5 Datenaktualität 1 Geographischer Ursprung 5 Stand der Technik 3	Die theoretischen Daten eines verwandten Prozesses, ergänzt durch qualitative Angaben von Experten werden als nicht verifizierte Daten, z.T. basierend auf Annahmen bewertet. Die Repräsentativität kann nicht beurteilt werden. Die Daten werden durch die Validität bis 2016 als aktuell angesehen. Keine näheren Angaben zum geographischen Ursprung möglich. Es werden Materialien und Prozesse in der vorgelagerten Wertschöpfungskette berücksichtigt, welche im Rahmen der Studie liegen. Der Verfahrensprozess ist allerdings nur ähnlich zum Monsanto-Prozess. Es wird in der Bewertung im Stand der Technik als andere Technologie eingeordnet.
ammonium chloride production [GLO] aus Online-Datenbank Ecoinvent v3.3	Stöchiometrischer Berechnungen und Abschätzungen auf Basis von Literaturangaben. Stand der Daten von 2012. Geographischer Ursprung Global. Gegenwärtiger Stand der Technik.	Datenqualität 4 Repräsentativität 5 Datenaktualität 3 Geographischer Ursprung 2 Stand der Technik 2	Datenqualität als qualifizierte Abschätzung beurteilt. Keine näheren Angaben zur Repräsentativität. Daten von 2012. Geographische Systemgrenze der vorliegenden Studie ist Deutschland. Globaler Datensatz schließt Deutschland mit ein. Ammoniumchlorid ist für die Studie in der vorgelagerten Produktionskette relevant. Die Angaben von beteiligten Unternehmen im Projekt beschränken sich ausschließlich auf die Nanopartikelsynthese.

(Fortsetzung Tabelle A2.3)

<p>potato starch production [DE]</p> <p>aus Online-Datenbank Ecoinvent v3.3</p>	<p>Produktion von Kartoffelstärke in Deutschland.</p> <p>Detaillierte Literaturstudie.</p> <p>Daten valide für Zeitraum 2002 bis 2016.</p> <p>Es gilt das Jahr der Veröffentlichung.</p>	<p>Datenqualität 2 Repräsentativität 2 Datenaktualität 5 Geographischer Ursprung 1 Stand der Technik 1</p>	<p>Es wird davon ausgegangen das verifizierte Daten in der Literatur veröffentlicht wurden.</p> <p>Der Datensatz repräsentiert nur die deutsche Produktion und repräsentiert keine Durchschnittsdaten. Produktionsbedingungen dürften sich global unterscheiden. Es wird ein betrachteter Zeitraum von ≤ 3 Jahren als kürzerer Zeitraum angesehen.</p> <p>In der Datenaktualität wurde sich wegen dem Vermerk auf den Stand 2002 bezogen.</p> <p>Als geographische Systemgrenze ist Deutschland festgelegt, weshalb die Daten aus dem Untersuchungsgebiet sind und der Stand der Technik im Rahmen der Studie liegt.</p>
<p>market for electricity, medium voltage [DE]</p> <p>aus Online-Datenbank Ecoinvent v3.3</p>	<p>Datensatz repräsentiert Energiemix von Deutschland aus unterschiedlichen Technologien</p> <p>Statistische Daten aus der Literatur, OECD 2012.</p> <p>Daten valide für Zeitraum 2015 bis 2016.</p>	<p>Datenqualität 2 Repräsentativität 3 Datenaktualität 2 Geographischer Ursprung 1 Stand der Technik 1</p>	<p>Es wird bei den statistischen Angaben der OECD von verifizierten Daten ausgegangen.</p> <p>Datensatz repräsentiert durchschnittlichen Energiemix für Deutschland, erzeugt durch unterschiedliche Technologien.</p> <p>Die Datenaktualität wird auf den Stand von 2015 bezogen.</p> <p>Es wird von einer angemessenen Anzahl an erhobenen Daten der unterschiedlichen Verfahren in der Stromerzeugung ausgegangen. Der Stand von 2015 mit einem betrachteten Zeitraum von ≤ 3 Jahren wird als kürzerer Zeitraum angesehen.</p> <p>Als geographische Systemgrenze ist Deutschland festgelegt, weshalb die Daten aus dem Untersuchungsgebiet sind und der Stand der Technik im Rahmen der Studie liegt.</p>
<p>market for samarium europium gadolinium concentrate, 94% rare earth oxide [GLO]</p> <p>aus Online-Datenbank Ecoinvent v3.3</p>	<p>Daten basieren auf Literaturangaben. Daten aus Produktion in China.</p> <p>Einige Elementarflüsse durch stöchiometrische Berechnungen ermittelt. Energieverbrauch, Lösungsmittelverbrauch und Abfälle wurden abgeschätzt.</p> <p>Daten valide für Zeitraum 2000 bis 2016.</p> <p>Gegenwärtiger Stand der Technik.</p>	<p>Datenqualität 2 Repräsentativität 2 Datenaktualität 1 Geographischer Ursprung 1 Stand der Technik 3</p>	<p>Es wird davon ausgegangen das verifizierte Daten in der Literatur veröffentlicht wurden. Einige Annahmen wurden in der Bilanzierung getroffen.</p> <p>China hat Monopolstellung in der Produktion von Seltenen Erden und Daten sind valide im Zeitraum 2000-2016. Es wird von Daten einer angemessenen Anzahl an Standorten und einem angemessenen Zeitraum ausgegangen.</p> <p>Daten sind als valide und aktuell bis 2016 angegeben.</p> <p>Durch Monopolstellung von China wird im geographischen Ursprung von Daten im Rahmen des Untersuchungsgebietes ausgegangen.</p> <p>Genauere Technologie nicht bekannt, daher Bewertung von untersuchten Produkten und Materialien aus sich unterscheidender Technologie.</p>

Anhang 3 – Berechnung der Charakterisierungsfaktoren

Geologische Verfügbarkeit

Der abiotische Ressourcenverbrauch (ADP)

Um zwei verschiedene Metalle x_i (x_1 = Eisen und x_2 = Gadolinium) miteinander zu vergleichen, wurden diese bei der Berechnung der Charakterisierungsfaktoren CF in Bezug zur Referenz Antimon Sb normiert (Gleichung 3.1) [177]. Die Angaben zu Extraktionsraten ExR und den ultimativen Reserven UR der Metalle sind in Tabelle A3.1 zusammengefasst.

$$CF_{ADP} = \frac{ExR(x_i)}{(UR(x_i))^2} \cdot \frac{(UR(Sb))^2}{ExR(Sb)} \quad (3.1)$$

Tabelle A3.1: Ultimative Reserven sowie weltweite Extraktionsrate und Recyclingrate von Eisen und Gadolinium [246, 247].

Angaben in Tonnen t	Eisen	Gadolinium*	Antimon
Extraktionsrate	1.397	1.326	142.000
Ultimative Reserven	81.660	885.491	1.500.000
Recyclingrate in %	90	< 1	-

* Der Gehalt an Gadolinium wurde aus Angaben zum prozentualen Gadoliniumoxid-Gehalt der in den jeweiligen Ländern vorkommenden Minerale berechnet [281]. Für Thailand und China waren je zwei häufig vorkommende Minerale bekannt (Thailand: Monazit und Xenotim [282], China: Monazit und Bastnäsit [281]). Deshalb wurde von einem 50:50 Verhältnis der jeweiligen Minerale ausgegangen.

Sozioökonomische Ressourcenverfügbarkeit

Primärmaterialeinsatz

Die Charakterisierungsfaktoren über den Primärmaterialeinsatz PME werden über die Recyclingrate RR der Metalle (Tabelle A3.1) ermittelt (Gleichung 3.2).

$$CF_{PME} = \frac{1}{ExR(x_i)} \cdot \left(\frac{100-RR}{75} \right)^2 \cdot 6,3 \cdot 10^{17} \quad (3.2)$$

Konzentration

In der Bewertung der Konzentration wurden die Charakterisierungsfaktoren über den Hirschmann-Index (HHI) berechnet. Es wurden sowohl die Charakterisierungsfaktoren und der HHI für die Anzahl an Ländern und deren Anteil an den ultimativen Reserven UR (Gleichungen 3.3 und 3.4), als auch für die Anzahl an Ländern und deren Anteil an der jährlichen Produktion (Extraktionsrate ExR)

(Gleichungen 3.5 und 3.6) bestimmt. Die verwendeten Angaben zu den länderspezifischen Reserven und Extraktionsraten wurden in Tabelle A3.2 zusammengefasst.

$$CF_{\text{Konz. Reserven}} = \frac{1}{\text{ExR}(x_i)} \cdot \left(\frac{\text{HHI (Reserven)}}{0,15} \right)^2 \cdot 8,4 \cdot 10^{16} \quad (3.3)$$

$$\text{HHI (Reserven)} = \sum (\text{UR eines Landes})^2 \quad (3.4)$$

$$CF_{\text{Konz. Produktion}} = \frac{1}{\text{ExR}(x_i)} \cdot \left(\frac{\text{HHI (Produktion)}}{0,15} \right)^2 \cdot 1,5 \cdot 10^{17} \quad (3.5)$$

$$\text{HHI (Produktion)} = \sum (\text{ExR des Landes})^2 \quad (3.6)$$

Zur Bewertung der Konzentration von Unternehmen wurden Charakterisierungsfaktoren von Bach et al. [167] verwendet.

Tabelle A3.2: Länderspezifische Angaben zu den ultimativen Reserven und der Extraktionsrate von Eisen und Gadolinium [246].

Angaben in [t]	Eisen Fe				Gadolinium Gd*			
Land	Extraktionsrate	%	Ultimative Reserven	%	Extraktionsrate	%	Ultimative Reserven	%
Australien	486	34,8	23.000	28,2	160	11,9	38.813	4,4
Brasilien	257	18,4	12.000	14,7	n.a.		n.a.	
China	232	16,6	7.200	8,8	1098	81,6	637.121	72,0
Indien	96	6,9	5.200	6,4	n.a.		n.a.	
Iran	13	0,9	1.500	1,8				
Kasachstan	12	0,9	900	1,1				
Kanada	28	2,0	2.300	2,8				
Malaysia					9	0,7	919	0,1
Russland	61	4,4	14.000	17,1	34	2,6	206.857	23,3
Schweden	15	1,1	2.200	2,7				
Südafrika	46	3,3	770	0,9				
Thailand					37	2,7	n.a.	
Ukraine	40	2,9	2.300	2,8				
USA	29	2,1	790	1,0	8	0,6	1.781	0,2
Vietnam					n.a.		n.a.	
Andere	82	5,9	9.500	11,6				

* Der Gehalt an Gadolinium wurde aus Angaben zum prozentualen Gadoliniumoxid-Gehalt der in den jeweiligen Ländern vorkommenden Minerale berechnet [281]. Für Thailand und China waren je zwei häufig vorkommende Minerale bekannt (Thailand: Monazit und Xenotim [282], China: Monazit und Bastnäsit [281]). Deshalb wurde von einem 50:50 Verhältnis der jeweiligen Minerale ausgegangen.

Handelshemmnisse

Die Charakterisierungsfaktoren für die Handelshemmnisse HH (Gleichung 3.7) wurden über den *Enabeling Trade Index* (ETI) (Tabelle A3.3, Seite 110) und die länderspezifischen Extraktionsraten ExR (Tabelle A3.2) berechnet (Gleichung 3.8). Der ETI beurteilt den freien Warenhandel in einem Land [283]. Dabei werden mehrere Faktoren berücksichtigt, z.B. Handelspolitik, Transport-Infrastruktur oder auch die Grenzverwaltung für den Import und Export von Waren.

$$CF_{HH} = \frac{1}{ExR(x_i)} \cdot \left(\frac{HH}{3,5}\right)^2 \cdot 8,25 \cdot 10^{17} \quad (3.7)$$

$$HH = \sum(ExR \text{ eines Landes in } \% \cdot ETI) \quad (3.8)$$

Politische Stabilität

Die Charakterisierungsfaktoren für die politische Stabilität PS (Gleichung 3.9) wurden unter Verwendung der gemittelten *Worldwide Governance Indicators* (WGI) (Tabelle A3.3) multipliziert mit den länderspezifischen Extraktionsraten ExR (Tabelle A3.2) bestimmt (Gleichung 3.10). Die WGI beurteilen die Regierungen der Nationalstaaten in sechs Dimensionen (Mitspracherecht und Verantwortlichkeit, politische Stabilität und Gewaltfreiheit, Rechtsstaatlichkeit, Kontrolle von Korruption, kompetente Gesetzgebung, Wirksamkeit des Regierungshandelns) [284].

$$CF_{PS} = \frac{1}{ExR(x_i)} \cdot \left(\frac{PS}{0,38}\right)^2 \cdot 8,67 \cdot 10^{17} \quad (3.9)$$

$$PS = \sum(ExR \text{ eines Landes in } \% \cdot WGI) \quad (3.10)$$

Minenkapazität

Die Charakterisierungsfaktoren zur Bewertung der Minenkapazität MK (Gleichung 3.11) basierten auf dem Kehrwert der Summe der statischen Reichweiten SR der Länder (Gleichung 3.12). Bei der statischen Reichweite handelt es sich um den Quotienten aus den länderspezifischen ultimativen Reserven UR dividiert durch die Extraktionsrate ExR des Landes (Tabelle A3.2).

$$CF_{MK} = \frac{1}{ExR(x_i)} \cdot \left(\frac{50}{\sum SR}\right)^2 \cdot 4,19^{15} \quad (3.11)$$

$$SR(\text{Land}) = \frac{UR}{ExR} \quad (3.12)$$

Realisierbarkeit von Explorationsvorhaben

Die Charakterisierungsfaktoren zur Bestimmung von möglichen Risiken in der Realisierbarkeit von Explorationsvorhaben REX (Gleichung 3.13) wurden unter Verwendung des *Policy Perception Index* (PPI) (Tabelle A3.3) berechnet, welcher mit den länderspezifischen Extraktionsraten ExR multipliziert

wurde (Gleichung 3.14). Der PPI wird jährlich im Rahmen einer Unternehmensumfrage des Fraser-Instituts erhoben [285], welcher die Realisierbarkeit von Explorationsvorhaben in verschiedenen Regionen und Ländern beurteilt. Der Index setzt sich aus verschiedenen Faktoren zusammen, z.B. der Gesetzeslage, Unsicherheiten in Bezug auf Landansprüche, mögliche Handelshemmnisse oder auch die Verfügbarkeit von qualifizierten Arbeitskräften.

$$CF_{\text{REX}} = \frac{1}{\text{ExR}_{(x_i)}} \cdot \left(\frac{\text{REX}}{55} \right)^2 \cdot 9,83 \cdot 10^{17} \quad (3.13)$$

$$\text{REX} = \sum (\text{ExR eines Landes in \%} \cdot \text{PPI}) \quad (3.14)$$

Tabelle A3.3: Länderspezifische(r) Enabling Trade Index (ETI), Worldwide Governance Indicators (WGI) und Policy Perception Index (PPI) [283-285].

Land	ETI		WGI		PPI	
	Fe	Gd	Fe	Gd	Fe	Gd
Australien	5,1	5,1	3,1	3,1	93*	93*
Brasilien	3,8	3,8	0,4	0,4	65	65
China	4,5	4,5	0,6	0,6	60	60
Indien	3,9	3,9	0,4	0,4	42	42
Iran	3,2		0,8		n.a.	
Kasachstan	4,0		0,5		n.a.	
Kanada	5,2		3,3		89**	
Malaysia		4,9		0,9		70
Russland	3,8	3,8	0,7	0,7	64	64
Schweden	5,6		3,5		98	
Südafrika	4,5		0,4		48	
Thailand		4,4		0,6		n.a.
Ukraine	4,0		0,8		n.a.	
USA	5,2	5,2	2,5	2,5	84***	57****
Vietnam		n.a.		n.a.		n.a.
Andere	n.a.		n.a.		n.a.	

* Es wurde der PPI von Western Australia verwendet. Der Bundesstaat hat die höchste Bedeutung im Abbau von Eisenerz und den Seltenen Erden.

** Das gesamte, geförderte kanadische Eisenerz stammt aus Neufundland und Labrador sowie aus dem Nordwesten der Provinz Québec. Beide Regionen haben einen PPI von 89.

*** Die US-Bundesstaaten Michigan (PPI = 90) und Minnesota (PPI = 78) haben einen Anteil von 97% am gesamten Eisenabbau der USA. Der PPI stellt den Mittelwert der beiden Bundesstaaten dar.

**** Die Mountain Pass Mine in Kalifornien ist die einzige Abbaustätte von Seltenen Erden in den USA. Es wurde daher der PPI des US Bundesstaates Kalifornien verwendet.

Koppelproduktion

Für die Bewertung der Koppelproduktion wurden Charakterisierungsfaktoren von Bach et al. [167] verwendet, welche diese für Eisen und allgemein für die Seltenen Erden bestimmt haben.

Preisschwankungen

Für die Bewertung der Preisschwankungen wurden Charakterisierungsfaktoren von Bach et al. [167] verwendet, welche diese für Eisen und allgemein für die Seltenen Erden bestimmt haben.

Nachfragewachstum

Die Charakterisierungsfaktoren über das Nachfragewachstum NFW (Gleichung 3.15) wurden aus Produktionsdaten über einen Zeitraum von sechs Jahren (2009-2015) ermittelt (Tabelle A3.4) [179, 246, 286-290]. Die Produktionsmenge eines Jahres (z.B. 2015) wurde hierbei immer dem vorherigen Jahr (2014) gegenübergestellt (Gleichung 3.16). Die erhaltenen Ergebnisse für die Jahre 2010-2015 wurden anschließend aufsummiert und durch ihre Anzahl n dividiert, wodurch das NFW berechnet wurde.

$$CF_{NFW} = \frac{1}{ExR(x_i)} \cdot \left(\frac{(NFW-1) \cdot 100}{5} \right)^2 \cdot 1,08 \cdot 10^{17} \quad (3.15)$$

$$NFW = \frac{\text{Produktion im Jahr } (x+1)}{\text{Produktion im Jahr } x} \cdot \frac{1}{n} \quad (3.16)$$

Tabelle A3.4: Produktionsmengen an Eisenerz und Seltenen Erden [179, 246, 286-290].

Jahr	Produktionsmengen [t]	
	Eisenerz	Seltene Erden
2009	2240	133.000
2010	2590	133.000
2011	2940	111.000
2012	2930	110.000
2013	3110	110.000
2014	3420	123.000
2015	2280	130.000

Anhang 4 – Beschreibung der Expositionsszenarien

Nachfolgend sind die Angaben zu den Expositionsszenarien A-D näher beschrieben (Tabelle A4.1 – A4.4), wie Sie im Online-Tool des Stoffenmanager Nano (<https://nano.stoffenmanager.nl/>) zur Bestimmung der Expositionswahrscheinlichkeit erarbeitet wurden.

Tabelle A4.1: Angaben Expositionsszenario A

Szenario A – Prozesskontrolle während der Produktion in separaten Kontrollraum	Kontinuierliche Gas-Phasen-Synthese von NPF 13	Nasschemische Synthese von NPF 1, 4, 6, 9, 10 und 11
Gefahrenquelle	Freisetzung von Primärpartikeln während des Produktionsprozesses	Freisetzung von Primärpartikeln während des Produktionsprozesses
Produktname	NPF 13	NPF 1, 4, 6, 9, 10, 11
Nano-Komponente	Eisenoxid-Nanopartikel	Eisenoxid-Nanopartikel
Massenanteil der Nano-Komponente	100%	2,4%, in einer Suspension mit einer Konzentration von 25 mg/mL
Enthält das Produkt Nanofasern?	Nein	Nein
Inhalatives Gefahrenpotenzial	Unbekannt	Unbekannt
Beinhaltet die NPF eines der Nanomaterialien, welche von der OECD untersucht wurden?	Eisenoxid	Eisenoxid
Ist die Größe der Primärpartikel oberhalb von 50 nm?	Nein	Nein
Beschreibung der Tätigkeit	Prozesskontrolle bei der Gas-Phasen-Synthese (z.B. Flammenpyrolyse)	Prozesskontrolle bei der nasschemischen Synthese
Dauer der Tätigkeit	4 bis 8 h pro Tag	4 bis 8 h pro Tag
Wiederholung der Tätigkeit	4 bis 5 Tage in der Woche	4 bis 5 Tage in der Woche
Ist die Tätigkeit im Einatmungsbereich (< 1 m Distanz zum Kopf) des ausführenden Personals?	Nein	Nein
Wird der Arbeitsplatz täglich gereinigt?	Nein	Nein
Wird der Arbeitsplatz regelmäßig kontrolliert (inspiziert) und gewartet?	Ja	Ja
Raumgröße des Arbeitsplatzes	Produktionsbereich 100 – 1000 m ³	Produktionsbereich 100 – 1000 m ³
Belüftung des Arbeitsplatzes	Mechanisch, vorhandenes Belüftungssystem	Mechanisch, vorhandenes Belüftungssystem
Vorhandene lokale Arbeitssicherheitskontrollen?	Geschlossene Prozessanlage (<i>containment of source</i>)	Geschlossene Prozessanlage (<i>containment of source</i>)
Ist der Arbeitnehmer in einem separaten Raum tätig?	Prozesskontrolle in einem separaten Kontrollraum	Prozesskontrolle in einem separaten Kontrollraum
Wird persönliche Arbeitsschutzausrüstung verwendet?	Nein	Nein

Tabelle A4.2: Angaben Expositionsszenario B.

Szenario B – Jährliche Wartung der Produktionsanlage mit möglicher Exposition durch Rückstände der NPF.	Kontinuierliche Gas-Phasen-Synthese von NPF 13	Nasschemische Synthese von NPF 1, 4, 6, 9, 10 und 11
Gefahrenquelle	Umgang mit aggregierten, agglomerierten Nanopulver	Umgang mit Dispersion aus Nanomaterialien
Produktname	NPF 13	NPF 1, 4, 6, 9, 10, 11
Produkttyp	Zwischen- bzw. Rohprodukt (<i>Intermediate</i>)	Zwischen- bzw. Rohprodukt (<i>Intermediate</i>)
Produktart	Nanopulver (<i>Granulate/flakes</i>)	Suspension (<i>Particles dispersed in a liquid</i>)
Nano-Komponente	Eisenoxid-Nanopartikel	Eisenoxid-Nanopartikel
Feinstaubbildung	Unbekannt	
Feuchtigkeitsgehalt	Trockenes Produkt	
Viskosität des Suspensionmediums		Niedrig (Wasser)
Verdünnung		Verdünnte Suspension
Konzentration		Gering (1-10 %) bis konzentriert ($\geq 50\%$), unbekannt ob und in wie weit das Suspensionsmedium bei Rückständen verdunstet
Massenanteil der Nano-Komponente	100%	
Enthält das Produkt Nanofasern?	Nein	Nein
Inhalatives Gefahrenpotenzial	Unbekannt	Unbekannt
Beinhaltet die NPF eines der Nanomaterialien, welche von der OECD untersucht wurden?	Eisenoxid	Eisenoxid
Ist die Größe der Primärpartikel oberhalb von 50 nm?	Nein	Nein
Beschreibung der Tätigkeit	Wartungsarbeiten an der Prozessanlage und dabei möglicher Kontakt mit geringen Produktmengen als verbliebene Rückstände aus der Produktion.	Wartungsarbeiten an der Prozessanlage und dabei möglicher Kontakt mit geringen Mengen einer Suspension der NPF als verbliebene Rückstände aus der Produktion.
Dauer der Tätigkeit	4 bis 8 h pro Tag	4 bis 8 h pro Tag
Wiederholung der Tätigkeit	1 Tag im Jahr	1 Tag im Jahr
Ist die Tätigkeit im Einatmungsbereich (< 1 m Distanz zum Kopf) des ausführenden Personals?	Ja	Ja
Wird die Tätigkeit von mehr als 1 Person ausgeführt?	Ja	Ja
Wird der Arbeitsplatz täglich gereinigt?	Nein	Nein
Wird der Arbeitsplatz regelmäßig kontrolliert (inspiziert) und gewartet?	Ja	Ja
Raumgröße des Arbeitsplatzes	Produktionsbereich 100 – 1000 m ³	Produktionsbereich 100 – 1000 m ³

(Fortsetzung Tabelle A4.2)

Belüftung des Arbeitsplatzes	Mechanisch, vorhandenes Belüftungssystem	Mechanisch, vorhandenes Belüftungssystem
Vorhandene lokale Arbeitssicherheitskontrollen?	Nein	Nein
Ist der Arbeitnehmer in einem separaten Raum tätig?	Nein	Nein
Wird persönliche Arbeitsschutzausrüstung verwendet?	Keine	
	Filtermaske FFP2	
	Vollgesicht-Atemschutzgerät TMP3	

Tabelle A4.3: Angaben zu Expositionsszenario C.

Szenario C	Aseptisches Abfüllen und Verpacken der Suspension der NPF als steriles pharmazeutisches Endprodukt im Reinraum.
Gefahrenquelle	Umgang mit Dispersion aus Nanomaterialien
Produktname	NPF 1, 4, 6, 9, 10, 11 und 13
Produkttyp	Zwischen- bzw. Rohprodukt (<i>Intermediate</i>)
Produktart	Suspension (<i>Particles dispersed in a liquid</i>)
Nano-Komponente	Eisenoxid-Nanopartikel
Viskosität	Niedrig (Wasser)
Verdünnung	Verdünnte Suspension
Konzentration	Gering (1-10 %)
Enthält das Produkt Nanofasern?	Nein
Inhalatives Gefahrenpotenzial	Unbekannt
Beinhaltet die NPF eines der Nanomaterialien, welche von der OECD untersucht wurden?	Eisenoxid
Ist die Größe der Primärpartikel oberhalb von 50 nm?	Nein
Beschreibung der Tätigkeit	Umgang in mittleren bis großen Volumina der Dispersion
Dauer der Tätigkeit	4 bis 8 h
Wiederholung der Tätigkeit	4 bis 5 Tage in der Woche
Ist die Tätigkeit im Einatmungsbereich (< 1 m Distanz zum Kopf) des ausführenden Personals?	Ja
Wird die Tätigkeit von mehr als 1 Person ausgeführt?	Ja
Wird der Arbeitsplatz täglich gereinigt?	Ja
Wird der Arbeitsplatz regelmäßig kontrolliert (inspiziert) und gewartet?	Ja
Raumgröße des Arbeitsplatzes	< 100 m ³
Belüftung des Arbeitsplatzes	Mechanisch, vorhandenes Belüftungssystem

(Fortsetzung Tabelle A4.3)

Vorhandene lokale Arbeitssicherheitskontrollen?	Offenes Abfüllsystem (<i>No control measures at the source</i>)
	Geschlossenes Abfüllsystem (<i>Glove boxes/bags</i>)
Ist der Arbeitnehmer in einem separaten Raum tätig?	Nein
Wird persönliche Arbeitsschutzausrüstung verwendet?	Filtermaske FFP2

Tabelle A4.4: Angaben zu Expositionsszenario D.

Szenario D	Lagerung und Transport (Auslieferung) des pharmazeutischen Endproduktes
Gefahrenquelle	Umgang mit Dispersion aus Nanomaterialien
Produktname	NPF 1, 4, 6, 9, 10, 11 und 13
Produkttyp	Pharmazeutisches Endprodukt (<i>Ready-to-use-product</i>)
Produktart	Suspension (<i>Particles dispersed in a liquid</i>)
Nano-Komponente	Eisenoxid-Nanopartikel
Viskosität	Niedrig (Wasser)
Verdünnung	Verdünnte Suspension
Konzentration	Genaue Konzentration ist bekannt. 2,4 % für eine Suspension der NPF mit 25 mg/mL
Enthält das Produkt Nanofasern?	Nein
Inhalatives Gefahrenpotenzial	Unbekannt
Beinhaltet die NPF eines der Nanomaterialien, welche von der OECD untersucht wurden?	Eisenoxid
Ist die Größe der Primärpartikel oberhalb von 50 nm?	Nein
Beschreibung der Tätigkeit	
Dauer der Tätigkeit	4 bis 8 h pro Tag
Wiederholung der Tätigkeit	4 bis 5 Tage in der Woche
Ist die Tätigkeit im Einatmungsbereich (< 1 m Distanz zum Kopf) des ausführenden Personals?	Nein
Wird der Arbeitsplatz täglich gereinigt?	Nein
Wird der Arbeitsplatz regelmäßig kontrolliert (inspiziert) und gewartet?	Ja
Raumgröße des Arbeitsplatzes	100-1000 m ³
Belüftung des Arbeitsplatzes	Natürliche Belüftung in einer Lagerhalle
Vorhandene lokale Arbeitssicherheitskontrollen?	Nein
Ist der Arbeitnehmer in einem separaten Raum tätig?	Nein
Wird persönliche Arbeitsschutzausrüstung verwendet?	Nein

Literaturverzeichnis

1. R.W. Kates, T.M. Parris und A.A. Leiserowitz, *What is sustainable development? Goals, Indicators, Values and Practice*. Environment: Science and Policy for Sustainable Development, 2005, 47(3), 8-21. DOI: 10.1080/00139157.2005.10524444
2. *Our Common Future*. World Commission on Environment and Development, 1987. (https://sswm.info/sites/default/files/reference_attachments/UN%20WCED%201987%20Brundtland%20Report.pdf, Abgerufen am 23. September 2019)
3. U. Grober, *Deep roots - a conceptual history of 'sustainable development' (Nachhaltigkeit)*. (Discussion Papers /Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung, 2007-002). Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung gGmbH, 2007. (<http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:0168-ssoar-110771>, Abgerufen am 23. September 2019)
4. J. A. Du Pisani, *Sustainable development – historical roots of the concept*. Environmental Sciences, 2006, 3(2),83-96. 3(2), 83-96. DOI: 10.1080/15693430600688831
5. J. Elkington, *Cannibals with Forks: The Triple Bottom Line of 21st Century Business*. New Society Publishers, 1998, Seite 46-56. ISBN 978-1-841-12084-3
6. *Rio-Erklärung über Umwelt und Entwicklung*. Konferenz der Vereinten Nationen für Umwelt und Entwicklung, Rio de Janeiro, 1992.
7. *Agenda 21*. Konferenz der Vereinten Nationen für Umwelt und Entwicklung, Rio de Janeiro, 1992.
8. *Transformation unserer Welt: die Agenda 2030 für nachhaltige Entwicklung*. Resolution der Generalversammlung der Vereinten Nationen, 2015.
9. *Konzept Nachhaltigkeit-Vom Leitbild zur Umsetzung*. Enquete-Kommission „Schutz des Menschen und der Umwelt - Ziele und Rahmenbedingungen einer nachhaltig zukunftsverträglichen Entwicklung", Deutscher Bundestag, Drucksache 13/11200, 1998.
10. A. Bartol, A. und E. Herkommer, *Der aktuelle Begriff-Nachhaltigkeit*. Wissenschaftliche Dienste des deutschen Bundestages, Nr. 06/2004 N, Fachbereich VIII - Umwelt, Reaktorsicherheit, Bildung und Forschung, 2004.
11. *Perspektiven für Deutschland-Unsere Strategie für eine nachhaltige Entwicklung*. Die Bundesregierung, 2002.
12. *Deutsche Nachhaltigkeitsstrategie - Neuauflage 2016*. Die Bundesregierung, 2017.
13. A. Moldavska und T. Welo, *The concept of sustainable manufacturing and its definitions: A content-analysis based literature review*. Journal of Cleaner Production, 2017. 166(10), 744-755. DOI: 10.1016/j.jclepro.2017.08.006.
14. *High-Level Expert Group on Key Enabling Technologies - Final Report*. European Commission, 2011. (<http://www.iprhelppdesk.eu/news/high-level-expert-group-key-enabling-technologies-final-report>, Abgerufen am 23. September 2019)
15. *Preparing for our future: Developing a common strategy for key enabling technologies in the EU*. European Commission, 2009. SEC(2009)1257/F1
16. *An die Zukunft denken: Entwicklung einer gemeinsamen EU Strategie für Schlüssel-technologien*. European Commission, 2009. COM(2009)512/F1
17. *Verantwortlicher Umgang mit Nanotechnologien- Bericht und Empfehlungen der NanoKommission der deutschen Bundesregierung 2008*. NanoKommission der deutschen Bundesregierung, Bundesumweltministerium, 2008.

18. M. Steinfeldt, *Mit Nanotechnologie zur Nachhaltigkeit? Prospektive Technologiebewertung einer zukünftigen Schlüsseltechnologie*. Schriftenreihe des IÖW 166/03, Berlin, 2003. ISBN 3-932092-67-8
19. M. Steinfeldt, A. von Gleich, U. Petschow, R. Haum, T. Chudoba und S. Haubold, *Nachhaltigkeitseffekte durch Herstellung und Anwendung nanotechnologischer Produkte*. Schriftenreihe des IÖW 177/04, Bundesministerium für Bildung und Forschung, 2004.
20. A. Kovalev, *Trends of the Nanomaterial Market*. Mediterranean Journal of Social Sciences, 2013, 4(9), 655-659. DOI:10.5901/mjss.2013.v4n9p655
21. W. Luther, N. Malanowski, *Innovations- und Technikanalyse. Nanotechnologie als wirtschaftlicher Wachstumsmarkt - Innovations- und Technikanalyse*. Zukünftige Technologien Consulting der VDI Technologiezentrum GmbH, 2004. (https://kipdf.com/queue/nanotechnologie-als-wirtschaftlicher-wachstumsmarkt_5abdc5c1723dd369cf8331e.html, Abgerufen am 23. September 2019)
22. *Integrated Research and Industrial Roadmap for European Nanotechnology*. NANO futures, European Technology Integrating and Innovation Platform on Nanotechnology, 2012.
23. S. Rai und A. Rai, *Nanotechnology - The secret of fifth industrial revolution and the future of next generation*. Nusantara Bioscience, 2015, 7(2), 61-66. DOI: 10.13057/nusbiosci/n070201
24. W.J. Stark, P.R. Stoessel, W. Wohlleben, und A. Hafner, *Industrial applications of nanoparticles*. Chemical Society Reviews, 2015, 44(16), 5793-5805. DOI: 10.1039/c4cs00362d
25. A. Oke, C. Aigbavboa und K. Semenya, *Review of the Application of Nanotechnology for Sustainable Construction Materials*. Advances in Engineering Research, 2017, 102, 364-369. DOI: 10.2991/icmmse-17.2017.60
26. A. C. Anselmo und S. Mitragotri, *Nanoparticles in the clinic*. Bioengineering & Translational Medicine, 2016, 1(1), 10-29. DOI 10.1002/btm2.10003
27. *Nanotechnologien – Fachwörterverzeichnis – Teil 1: Kernbegriffe*. DIN CEN ISO/TS 80004-1:2015.
28. M.E. Vance, T. Kuiken, E.P. Vejerano, S.P. McGinnis, M.F. Hochella Jr., D. Rejeski und M.S. Hull, *Nanotechnology in the real world: Redeveloping the nanomaterial consumer products inventory*. Beilstein Journal of Nanotechnology, 2015, 6, 1769-1780. DOI:10.3762/bjnano.6.181
29. B. Giese, F. Klaessig, B. Park, R. Kaegi, M. Steinfeldt, H. Wigger, A. von Gleich und F. Gottschalk, *Risks, Release and Concentrations of Engineered Nanomaterial in the Environment*. Scientific Reports, 2018, 8:1565. DOI:10.1038/s41598-018-19275-4
30. Y. Wang und B. Nowack, *Dynamic probabilistic material flow analysis of nano-SiO₂, nano iron oxides, nano-CeO₂, nano-Al₂O₃, and quantum dots in seven European regions*. Environmental Pollution, 2018, 235, 589-601. DOI: 10.1016/j.envpol.2018.01.004
31. A. D. Maynard, R.J. Aitken, T. Butz, V. Colvin, K. Donaldson, G. Oberdorster, M.A. Philbert, J. Ryan, A. Seaton, V. Stone, S.S. Tinkle, L. Tran, N.J. Walker und D. B. Warheit, *Safe handling of nanotechnology*. Nature, 2006, 444, 267-269.
32. G. Oberdorster, E. Oberdorster und J. Oberdorster, *Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles*. Environmental Health Perspectives, 2005. 113(7), 823-839.
33. <http://www.oecd.org/science/nanosafety/>, Abgerufen am 8. Januar 2019
34. <https://www.nanosafetycluster.eu/>, Abgerufen am 8. Januar 2019
35. <https://www.nanopartikel.info/>, Abgerufen am 8. Januar 2019

36. *Late lessons from early warnings: the precautionary principle 1896–2000*. Environmental issue report No 22, European Environment Agency, 2001. ISBN 92-9167-323-4
37. M. Angelaki, *An Introduction to Responsible Research and Innovation*. PASTEUR4OA, 2016. (<https://www.fosteropenscience.eu/content/introduction-responsible-research-and-innovation>, Abgerufen am 23. September 2019)
38. M. Burget, E. Bardone und M. Pedaste, *Definitions and Conceptual Dimensions of Responsible Research and Innovation: A Literature Review*. Science and Engineering Ethics, 2017. 23(1), 1-19. DOI 10.1007/s11948-016-9782-1
39. C. Voegtlin und A.G. Scherer, *Responsible Innovation and the Innovation of Responsibility: Governing Sustainable Development in a Globalized World*. Journal of Business Ethics, 2015, 143(2), 227-243. DOI 10.1007/s10551-015-2769-z
40. R. Owen, P. Macnaghten und J. Stilgoe, *Responsible research and innovation: From science in society to science for society, with society*. Science and Public Policy, 2012. 39(6), 751-760. DOI: 10.1093/scipol/scs093
41. A. Kraegeloh, B. Suarez-Merino, T. Sluijters und C. Micheletti, *Implementation of Safe-by-Design for Nanomaterial Development and Safe Innovation: Why We Need a Comprehensive Approach*. Nanomaterials, 2018, 8(4). DOI:10.3390/nano8040239
42. *Nano Risk framework*. Environmental Defense – DuPont Nano Partnership, 2007.
43. *Nanotechnologien – Leitfaden zur verantwortungsvollen Entwicklung von Nanotechnologien*. DIN CEN/TS 16937:2016.
44. S. Gottardo, H. Crutzen und P. Jantunen, *NANoREG framework for the safety assessment of nanomaterials*. JRC Science for Policy Report, European Union, 2017. EUR 28550 EN
45. C. Micheletti, M. Roman, I. Olivato und F. Benetti, *Implementation of the NANoREG Safe-by-Design approach for different nanomaterial applications*. Journal of Physics: Conference Series 838, 2017, 012019. DOI: 10.1088/1742-6596/838/1/012019
46. A.P.K. Jantunen, A.P.K., S. Gottardo, K. Rasmussen und H.P. Crutzen, *An inventory of ready-to-use and publicly available tools for the safety assessment of nanomaterials*. NanoImpact, 2018, 12, 18-28. DOI: 10.1016/j.impact.2018.08.007
47. *WHO Human Health Risk Assessment Toolkit: Chemical Hazards*. World Health Organization WHO, 2010.
48. *OECD Environmental Risk Assessment Toolkit*. (<https://envriskassessmenttoolkit.oecd.org/Default.aspx?idExec=cb9f8893-9f9d-42fb-970f-f4ea720fae41>, Abgerufen am 6. Januar 2019)
49. (EG) Nr. 1907/2006 REACH
50. (EG) Nr. 1272/2008
51. C. Oksel, N. Hunt, T. Wilkins und X. Z. Wang, *RISK MANAGEMENT OF NANOMATERIALS - . Guidelines for the Safe Manufacture and Use of Nanomaterials*. Sustainable Nanotechnology SUN, 2017. (<http://www.sun-fp7.eu/project-results/>, Abgerufen am 23. September 2019)
52. *Medizinprodukte – Anwendung des Risikomanagements auf Medizinprodukte*, in *Deutsche Fassung*. EN ISO 14971:2012
53. *Nanotechnologies — Occupational risk management applied to engineered nanomaterials — Part 1: Principles and approaches*. ISO/TS 12901-1. 2012
54. *Quality Risk Management Q9*. International Conference on Harmonisation ICH, 2005. (<https://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>, Abgerufen am 23. September 2019)
55. *Umweltmanagement – Ökobilanz – Grundsätze und Rahmenbedingungen*. EN ISO 14040:2006.

56. J. R. Lead, G. E. Batley, P. J. J. Alvarez, M.-N. Croteau, R. D. Handy, M. J. McLaughlin, J. D. Judy und K. Schirmerh, *Nanomaterials in the environment: Behavior, fate, bioavailability, and effects-An updated review*. Environmental Toxicology and Chemistry, 2018, 37(8), 2029-2063. DOI: 10.1002/etc.4147
57. S.F. Hansen, B. Larsen, S.I. Olsen und A. Braun, *Categorization framework to aid hazard identification of nanomaterials*. Nanotoxicology, 2007, 1(3), 243-250. DOI: 10.1080/17435390701727509
58. H.F. Krug und P. Wick, *Nanotoxikologie - eine interdisziplinäre Herausforderung*. Angewandte Chemie, 2011, 123(6), 1294-1314. DOI: 10.1002/ange.201001037
59. H.F. Krug, *Nanosicherheitsforschung - sind wir auf dem richtigen Weg?* Angewandte Chemie, 2014, 126(46), 12502-12518. DOI: 10.1002/ange.201403367
60. H.F. Krug, *The uncertainty with nanosafety: Validity and reliability of published data*. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2018, 172, 113-117. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2018.08.036
61. H.F. Krug und K. Nau, *Zuverlässigkeit in der Nanosicherheitsforschung*. Chemie Ingenieur Technik, 2017, 89(3), 215-223. DOI: 10.1002/cite.201600088
62. O. M. Bondarenko, M. Heinlaan, M. Sihtmäe, A. Ivask, I. Kurvet, E. Joonas, A. Jemec, M. Mannerström, T. Heinonen, R. Rekulapelly, S. Singh, J. Zou, I. Pyykkö, D. Drobne und A. Kahru, *Multilaboratory evaluation of 15 bioassays for (eco)toxicity screening and hazard ranking of engineered nanomaterials: FP7 project NANOVALID*. Nanotoxicology, 2016, 10(9), 1229-1242. DOI: 10.1080/17435390.2016.1196251
63. S. Dekkersa, A. G. Oomen, E.A.J. Bleeker, R.J. Vandebruel, C. Micheletti, J. Cabellos, G. Janer, N. Fuentes, S. Vázquez-Campos, T. Borges, M. João Silva, A. Prina-Mello, D. Movia, F. Nesslany, A.R. Ribeiroh, P. Emílio Leite, M. Groenewold, F.R. Cassee und S.W.P. Wijnhoven, *Towards a nanospecific approach for risk assessment*. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2016, 80, 46-59. DOI: 10.1016/j.yrtph.2016.05.037
64. J.H.E.Artsa, M. Hadi, M.-A. Irfan, A. M. Keened, R. Kreilinge, D. Lyon, M. Maier, K. Michel, T. Petry, U. G. Sauer, D. Warheit, K. Wiench, W. Wohlleben und R. Landsiedel, *A decision-making framework for the grouping and testing of nanomaterials (DF4nanoGrouping)*. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2015, 71(2), S1-S27. DOI: 10.1016/j.yrtph.2015.03.007
65. A.A. Bottini und T. Hartung, *Food for Thought ... on the Economics of Animal Testing*. ALTEX, 2005. 26(1), 3-16. DOI: 10.14573/altex.2009.1.3
66. D. Krewski. M.E. Andersen, E. Mantus, L. Zeise, *Toxicity testing in the 21st century: implications for human health risk assessment*. Risk Anal, 2009, 29(4), 474-479. DOI: 10.1111/j.1539-6924.2008.01150.x
67. A. Nel, T. Xia, H. Meng, X. Wang, S. Lin, Z. Ji und H. Zhang, *Nanomaterial Toxicity Testing in the 21st Century: Use of a Predictive Toxicological Approach and High-Throughput Screening*. Accounts of Chemical Research, 2013, 46(3), 607-621. DOI: 10.1021/ar300022h
68. M. Wu, L.Gu, Q. Gong, J. Sun, Y. Ma, H. Wu, Y. Wang, G. Guo, X. Li und H. Zhu, *Strategies to reduce the intracellular effects of iron oxide nanoparticle degradation*. Nanomedicine, 2017, 12(3), 555-570. DOI: 10.2217/nnm-2016-0328
69. Cl. Tran, S.C. Hankin, B. Ross, Rj. Aitken, A.N. Jones, K. Donaldson, V. Stone und R. Tantra, *An outline scoping study to determine whether high aspect ratio nanoparticles (HARN) should raise the same concerns as do asbestos fibres*. Report on Project CB0406, IOM, 2008.
70. M. Mittal, M.R. Siddiqui, K. Tran, S.P. Reddy und A.B. Malik., *Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury*. Antioxid Redox Signal, 2014, 20(7), 1126-67. DOI: 10.1089/ars.2012.5149

71. M. Schieber und N.S. Chandel, *ROS function in redox signaling and oxidative stress*. Current Biology, 2014, 24(10), R453-R462. DOI: 10.1016/j.cub.2014.03.034
72. A. Abdal Dayem, M.K. Hossain, S.B. Lee, K. Kim, S.K. Saha, G.M. Yang, H.Y. Choi, S.G. Cho, *The Role of Reactive Oxygen Species (ROS) in the Biological Activities of Metallic Nanoparticles*. International Journal of Molecular Science, 2017, 18(1). DOI: 10.3390/ijms18010120
73. M. Carriere, S. Sauvaigo, T. Douki und J.L. Ravanat, *Impact of nanoparticles on DNA repair processes: current knowledge and working hypotheses*. Mutagenesis, 2017, 32(1), 203-213. DOI: 10.1093/mutage/gew052
74. N. Golbamaki, B. Rasulev, A. Cassano, R.L. Marchese Robinson, E. Benfenati, J. Leszczynskib und M.T.D. Croninc, *Genotoxicity of metal oxide nanomaterials: review of recent data and discussion of possible mechanisms*. Nanoscale, 2015, 7(6), 2154-2198. DOI: 10.1039/C4NR06670G
75. V. Leso, L. Fontana, und I. Iavicoli, *Nanomaterial exposure and sterile inflammatory reactions*. Toxicology and Applied Pharmacology, 2018, 355, 80-92. DOI: 10.1016/j.taap.2018.06.021
76. G.G. De La Cruz, P. Rodríguez-Fragoso, J. Reyes-Esparza, A. Rodríguez-López, R. Gómez-Cansino und L. Rodríguez-Fragoso, *Interaction of Nanoparticles with Blood Components and Associated Pathophysiological Effects*. Unraveling the Safety Profile of Nanoscale Particles and Materials, 2018. DOI: 10.5772/intechopen.69386
77. E. Fröhlich, *Hemocompatibility of inhaled environmental nanoparticles: Potential use of in vitro testing*. Journal of Hazard Materials, 2017, 336, 158-167. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2017.04.041
78. K. Dimou und C. Emond, *Nanomaterials, and Occupational Health and Safety—A Literature Review About Control Banding and a Semi-Quantitative Method Proposed for Hazard Assessment*. Journal of Physics: Conference Series 838, 2017, 012020. DOI:10.1088/1742-6596/838/1/012020
79. A.D. Maynard, *Nanotechnology: The Next Big Thing, or Much Ado about Nothing?* Annals of Occupational Hygiene, 2007, 51(1), 1-12. DOI: 10.1093/annhyg/mel071
80. D.M. Zalk und G.H. Heussen, *Banding the World Together; The Global Growth of Control Banding and Qualitative Occupational Risk Management*. Safety and Health at Work, 2011, 2(4), 375-379. DOI: 10.5491/SHAW.2011.2.4.375
81. *Wegleitung zum Vorsorgeraster für synthetische Nanomaterialien*, Version 3.0. Bundesamt für Gesundheit und Bundesamt für Umwelt, 2013.
82. S.Y. Paik, D.M. Zalk und P. Swuste, *Application of a Pilot Control Banding Tool for Risk Level Assessment and Control of Nanoparticle Exposures*. Annals of Occupational Hygiene, 2008, 52(6), 419-428. DOI:10.1093/annhyg/men041
83. D.M. Zalk, S.Y. Paik, und P. Swuste, *Evaluating the Control Banding Nanotool: a qualitative risk assessment method for controlling nanoparticle exposures*. Journal of Nanoparticle Research, 2009, 11(7), 1685-1704. DOI: 10.1007/s11051-009-9678-y
84. B. Van Duuren-Stuurman, S.R.Vink, K.J.M. Verbist, H.G.A. Heussen, D.H. Brouwer, D.E.D. Kroese, M.F.J. Van Niftrik, E. Tieleman und W. Fransman, *Stoffenmanager Nano Version 1.0: A Web-Based Tool for Risk Prioritization of Airborne Manufactured Nano Objects*. Annals of Occupational Hygiene, 2012, 56(5), 525-541. DOI:10.1093/annhyg/mer113
85. *Nanotechnologies — Occupational risk management applied to engineered nanomaterials*. ISO/TS 12901-2:2014
86. B. Liguori, S.F. Hansen, A. Baun und K. A. Jensen, *Control banding tools for occupational exposure assessment of nanomaterials — Ready for use in a regulatory context?* NanoImpact, 2016, 2, 1-17. DOI: 10.1016/j.impact.2016.04.002

87. I. Sell, D. Ott und D. Kralisch, *Lebenszykluskostenanalyse zur Entscheidungsunterstützung in der chemischen Prozessentwicklung*. Chemie Ingenieur Technik, 2013, 85(4), 447-454. DOI: 10.1002/cite.201200246
88. L. Petti, M. Serreli und S. Di Cesare, *Systematic literature review in social life cycle assessment*. The International Journal of Life Cycle Assessment, 2018, 23(3), 422-431. DOI 10.1007/s11367-016-1135-4
89. S. Sfez, J. Dewulf, W. De Soete, T. Schaubroeck, F. Mathieux, D. Kralisch und S. De Meester, *Toward a Framework for Resource Efficiency Evaluation in Industry: Recommendations for Research and Innovation Projects*. Resources, 2017, 6(1). DOI: 10.3390/resources6010005
90. European Commission - Joint Research Centre - Institute for Environment and Sustainability, *International Reference Life Cycle Data System (ILCD) Handbook - General guide for Life Cycle Assessment - Detailed guidance*. First edition March 2010. EUR 24708 EN.
91. M.Z. Hauschild und M.A.J. Huijbregts, *LCA Compendium – The Complete World of Life Cycle Assessment - Life Cycle Impact Assessment*. Springer Netherlands, 2015.
92. D. Kralisch, D. Ott und D. Gericke, *Rules and benefits of Life Cycle Assessment in green chemical process and synthesis design: a tutorial review*. Green Chemistry, 2015, 17(1), 123-145. DOI: 10.1039/c4gc01153h
93. D. Kralisch, D. Ott, A.A. Lapkin, P. Yasenev, W. De Soete, M. Jones, N. Minkov und M. Finkbeiner, *The need for innovation management and decision guidance in sustainable process design*. Journal of Cleaner Production, 2018, 172, 2374-2388. DOI: 10.1016/j.jclepro.2017.11.173
94. D. Beloin-Saint-Pierre, D.A. Turner, B. Salieri, A. Haarman und R. Hirschier, *How suitable is LCA for nanotechnology assessment? Overview of current methodological pitfalls and potential solutions: 65th LCA Discussion Forum, Swiss Federal Institute of Technology, Zürich, May 24, 2017*. The International Journal of Life Cycle Assessment, 2017, 23(1), 191-196. DOI: 10.1007/s11367-017-1399-3
95. B. Salieri, R. Hirschier, J.T.K. Quik und O. Jolliet, *Fate modelling of nanoparticle releases in LCA: An integrative approach towards "USEtox4Nano"*. Journal of Cleaner Production, 2019, 206, 701-712. DOI: 10.1016/j.jclepro.2018.09.187
96. A. Praetorius, N. Tufenkji, K.-U. Goss, M. Scheringer, F. von der Kammer und M. Elimelech, *The road to nowhere: equilibrium partition coefficients for nanoparticles*. Environmental Science Nano, 2014, 1(4), 317-323. DOI: 10.1039/c4en00043a
97. J.A.J. Meesters, A.A. Koelmans, J.T.K. Quik, A. J. Hendriks und D. van de Meent, *Multimedia modeling of engineered nanoparticles with SimpleBox4nano: model definition and evaluation*. Environmental Science & Technology, 2014, 48(10), 5726-5736. DOI: 10.1021/es500548h |
98. J.A.J. Meesters, J.T.K. Quik, A.A. Koelmans, A.J. Hendriks und D. van de Meent, *Multimedia environmental fate and speciation of engineered nanoparticles: a probabilistic modeling approach*. Environ. Sci.: Nano, 2016, 3(4), 715-727. DOI: 10.1039/c6en00081a
99. K. L. Garner, S. Suh und A.A. Keller, *Assessing the Risk of Engineered Nanomaterials in the Environment: Development and Application of the nanoFate Model*. Environmental Science & Technology, 2017, 51(10), 5541-5551. DOI: 10.1021/acs.est.6b05279
100. K. Ettrup, A. Kounina, S.F. Hansen, J.A.J. Meesters, E.B. Veia und A. Laurent, *Development of Comparative Toxicity Potentials of TiO₂ Nanoparticles for Use in Life Cycle Assessment*. Environmental Science & Technology, 2017, 51(7), 4027-4037. DOI: 10.1021/acs.est.6b05049
101. R. Hirschier, B. Salieri und M. Pini, *Most important factors of variability and uncertainty in an LCA study of nanomaterials – Findings from a case study with nano titanium dioxide*. NanoImpact, 2017, 7, 17-26. DOI: 10.1016/j.impact.2017.05.001

102. M.P. Tsang, D. Li, A.A. Keller, K.L. Garner, S. Suh und G.W. Sonnemann, *Modeling human health characterization factors for indoor nanomaterial emissions in life cycle assessment: a case-study of titanium dioxide*. Environmental Science: Nano, 2017, 4(8), 1705-1721. DOI: 10.1039/c7en00251c
103. B. Salieri, D.A. Turner, B. Nowack und R. Hirschier, *Life cycle assessment of manufactured nanomaterials: Where are we?* NanoImpact, 2018, 10, 108-120. DOI: 10.1016/j.impact.2017.12.003
104. R. Hirschier und T. Walser, *Life cycle assessment of engineered nanomaterials: State of the art and strategies to overcome existing gaps*. Science of The Total Environment, 2012, 425(0), 271-282. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2012.03.001
105. W. De Soete, J. Dewulf, P. Cappuyns, G. Van der Vorst, B. Heirman, W. Aelterman, K. Schoeters und H. Van Langenhovea, *Exergetic sustainability assessment of batch versus continuous wet granulation based pharmaceutical tablet manufacturing: a cohesive analysis at three different levels*. Green Chemistry, 2013, 15(11), 3039-3048. DOI: 10.1039/c3gc41185k
106. *Guidance manual towards the integration of risk assessment into life cycle assessment of nano-enabled applications - Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials No. 57*. ENV/JM/MONO(2015)30.
107. A. Hale, B. Kirwan und U. Kjellén, *Safe by design: where are we now?* Safety Science, 2007, 45(1), 305-327. DOI: 10.1016/j.ssci.2006.08.007
108. L.M. Gilbertson, J.B. Zimmerman, D.L. Plata, J.E. Hutchison und P.T. Anastas, *Designing nanomaterials to maximize performance and minimize undesirable implications guided by the Principles of Green Chemistry*. Chemical Society Review, 2015, 44(16), 5758-5777. DOI: 10.1039/c4cs00445k
109. *NANoREG Safe-by-Design (SbD) Concept*. RIVM and TEMAS AG, 2016.
110. *Product Recall. Managing the impact of the new risk landscape*. Allianz Global Corporate & Specialty SE, 2017.
111. *Taking Safe Decisions - How Britain's railways take decisions that affect safety*. Rail Safety and Standards Board RSSB, 2014.
112. *Strategy for regulation of health and safety risks - Chapter 12: Health and Safety by Design*. Office of Rail and Road ORR, 2017.
113. C.A. Charitidis, P. Georgiou, M.A. Koklioti, A.-F. Trompeta und V. Markaki, *Manufacturing nanomaterials: from research to industry*. Manufacturing Review, 2014, 1, 11. DOI: 10.1051/mfreview/2014009
114. *Deliverable D 2.4 Criteria and guiding principles for green nanomanufacturing*. Sustainable Nanotechnology SUN, 2016.
115. R.G. Cooper, *The drivers of success in new-product development*. Industrial Marketing Management, 2018, 76, 36-47. DOI: 10.1016/j.indmarman.2018.07.005
116. J.B. Guinée, R. Heijungs, M.G. Vijver und W.J.G.M. Peijnenburg, *Setting the stage for debating the roles of risk assessment and life-cycle assessment of engineered nanomaterials*. Nature Nanotechnology, 2017, 12(8), 727-733. DOI: 10.1038/NNANO.2017.135
117. I. Linkov, B.D. Trump, B.A. Wender, T.P. Seager, A.J. Kennedy und J.M. Keisler, *Integrate life-cycle assessment and risk analysis results, not methods*. Nature Nanotechnology, 2017, 12(8), 740-743. DOI: 10.1038/NNANO.2017.152
118. M.P. Tsang, E. Kikuchi-Uehara, G.W. Sonnemann, C. Aymonier und M. Hirao, *Evaluating nanotechnology opportunities and risks through integration of life-cycle and risk assessment*. Nature Nanotechnology, 2017, 12(8), 734-739. DOI: 10.1038/NNANO.2017.132

119. *Guidance manual towards the integration of risk assessment into life cycle assessment of nano-enabled applications.* , in *Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials No. 57.* ENV/JM/MONO(2015)30.
120. *ProScale - A life cycle oriented method to assess toxicological potentials of product systems.* Guidance Document Version 1.5 - 2017.
121. T. Rycroft, B. Trump, K. Poinssatte-Jones und I. Linkov, *Nanotoxicology and nanomedicine: making development decisions in an evolving governance environment.* Journal of Nanoparticle Research, 2018, 20: 52. DOI: 10.1007/s11051-018-4160-3
122. D. Kralisch, P. Weyell, M. Jones, A. Azapagic, P. Yaseneva, A. Lapkin, W. De Soete und N. Minkov, *Towards sustainability in SPIRE innovation projects.* MEASURE, grant agreement no. 636816, 2016. DOI: 10.13140/RG.2.1.2979.4169
123. A.L. Hicks, *Using multi criteria decision analysis to evaluate nanotechnology: nAg enabled textiles as a case study.* Environmental Science: Nano, 2017, 4(8), 1647-1655. DOI: 10.1039/C7EN00429J
124. M. Velasquez und P.T. Hester, *An Analysis of Multi-Criteria Decision Making Methods.* International Journal of Operations Research, 2013, 10(2), 56-66.
125. J.P. Brans und P. Vincke, *Note—A Preference Ranking Organisation Method.* Management Science, 1985, 31(6), 647-656. DOI:10.1287/mnsc.31.6.647
126. G.M. Zanghelini, E. Cherubini, und S.R. Soares, *How Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA) is aiding Life Cycle Assessment (LCA) in results interpretation.* Journal of Cleaner Production, 2018, 172, 609-622. DOI: 10.1016/j.jclepro.2017.10.230
127. P. Taillandier und S. Stinckwich, *Using the PROMETHEE multi-criteria decision making method to define new exploration strategies for rescue robots.* . IEEE International Symposium on Safety, Security and Rescue Robotics (SSRR), 2011, Kyoto, Japan, 321-326. DOI: 10.1109/SSRR.2011.6106747hal-00688925v2
128. T. Genç und S. Dinçer, *VISUAL ANALYSIS FOR MULTI CRITERIA DECISION PROBLEMS BY PROMETHEE METHOD AND GAIA PLANE: AN APPLICATION, DETERMINE THE LEVEL OF REGIONAL SOCIO-ECONOMIC DEVELOPMENT IN TURKEY,* Trakya Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi Aralık 2013 Cilt 15 Sayı 2, 111-130.
129. W. De Soete, C. Jiménez-González, P. Dahlin und J. Dewulfa, *Challenges and recommendations for environmental sustainability assessments of pharmaceutical products in the healthcare sector.* Green Chemistry, 2017, 19(15), 3493-3509. DOI: 10.1039/c7gc00833c
130. M.-W. Siegert, A. Lehmann, Y. Emara1 und M. Finkbeiner, *Harmonized rules for future LCAs on pharmaceutical products and processes.* The International Journal of Life Cycle Assessment, 2018. DOI: 10.1007/s11367-018-1549-2
131. Y. Emara, A. Lehmann, M.W. Siegert, M. Finkbeiner, *Modeling pharmaceutical emissions and their toxicity-related effects in life cycle assessment (LCA): A review.* Integrated Environmental Assessment and Management, 2019, 15(1), 6-18. DOI: 10.1002/ieam.4100
132. D. Ott, D. Kralisch, I. Dencic, V. Hessel, Y. Laribi, P. Perrichon, C. Berguerand und L. Kiwi-Minsker, P. Loeb, *Life cycle analysis within pharmaceutical process optimization and intensification: case study of active pharmaceutical ingredient production.* ChemSusChem, 2014, 7(12), 3521-3533. DOI: 10.1002/cssc.201402313
133. W. De Soete, *Environmental Sustainability Assessment in the Pharmaceutical Industry.* Faculty of Bioscience Engineering, University of Ghent, 2016.
134. S. Debaveye, W. De Soete, S. De Meester, D. Vandijckb, B. Heirman, S. Kavanagh und J. Dewulf, *Human health benefits and burdens of a pharmaceutical treatment: Discussion of a conceptual integrated approach.* Environmental Research, 2016, 144, 19-31. DOI: 10.1016/j.envres.2015.10.027

135. *Nanomedicine - An ESF– European Medical Research Councils (EMRC) Forward Look report*. European Science Foundation ESF, 2005. (<https://www.nanowerk.com/nanotechnology-report.php?reportid=53>, Abgerufen am 23. September 2019)
136. H.E. Daldrup-Link, *Ten Things You Might Not Know about Iron Oxide Nanoparticles*. Radiology, 2017, 284(3), 616-629.
137. U.I. Tromsdorf, *Superparamagnetische Ferrit-Nanopartikel als Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie*. Fachbereich Chemie, Universität Hamburg 2009.
138. J. Lohrke, T. Frenzel, J. Endrikat, F. Caseiro Alves, T.M. Grist, M. Law, J. Min Lee, T. Leiner, K.-C. Li, K. Nikolaou, M.R. Prince, H.H. Schild, J.C. Weinreb, K. Yoshikawa, H. Pietsch, *25 Years of Contrast-Enhanced MRI: Developments, Current Challenges and Future Perspectives*. Advances in Therapy, 2016, 33(1), 1-28. DOI: 10.1007/s12325-015-0275-4
139. J. Rogowska, E. Olkowska, W. Ratajczyk und L. Wolska, *Gadolinium as a new emerging contaminant of aquatic environments*. Environmental Toxicology and Chemistry, 2018, 37(6), 1523-1534. DOI: 10.1002/etc.4116
140. J.G. Penfield und R.F. Reilly Jr., *What nephrologists need to know about gadolinium*. NATURE CLINICAL PRACTICE NEPHROLOGY, 2007, 3(12), 654-668. DOI:10.1038/ncpneph0660
141. A.K. Nehra, R.J. McDonald, A.M. Bluhm, T.M. Gunderson, D.L. Murray, P.J. Jannetto, D.F. Kallmes, L.J. Eckel und J.S. McDonald, *Accumulation of Gadolinium in Human Cerebrospinal Fluid after Gadobutrol-enhanced MR Imaging: A Prospective Observational Cohort Study*. Radiology, 2018, 288(2), 416-423. DOI: 10.1148/radiol.2018171105
142. I.A. Dekkers, R. Roos und A.J. van der Molen, *Gadolinium retention after administration of contrast agents based on linear chelators and the recommendations of the European Medicines Agency*. European Society of Radiology, 2018, 28(4), 1579-1584. DOI 10.1007/s00330-017-5065-8
143. *Fachinformationen Gadovist*. (<https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20010209000163#env-effect>, Abgerufen am 8. Januar 2019).
144. A. Cobelo-García, M. Filella, P. Croot, C. Frazzoli, G. Du Laing, N. Ospina-Alvarez, S. Rauch, P. Salaun, J. Schäfer und S. Zimmermann, *COST action TD1407: network on technology-critical elements (NOTICE)--from environmental processes to human health threats*. Environmental Science Pollution Research, 2015, 22(19), 15188-15194. DOI: 10.1007/s11356-015-5221-0
145. A.F. Holleman, E. Wiberg und N. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, 102. Auflage. Berlin: Walter de Gruyter & Co, 2007.
146. E. Vahidi und F. Zhao, *Environmental life cycle assessment on the separation of rare earth oxides through solvent extraction*. Journal of Environmental Management, 2017, 203, 255-263. DOI: 10.1016/j.jenvman.2017.07.076
147. T. Dutta, K.-H. Kim, M. Uchimiya, E.E. Kwon, B.-H. Jeon, A. Deep und S.-T. Yun, *Global demand for rare earth resources and strategies for green mining*. Environmental Research, 2016, 150, 182-190. DOI: 10.1016/j.envres.2016.05.052
148. Y.-W. Jun, Y.-M. Huh, J.-S. Choi, J.-H. Lee, H.-T. Song, Y. KimKim, S. Yoon, K.-S. Kim, J.-S. Shin, J.-S. Suh und J. Cheon, *Nanoscale Size Effect of Magnetic Nanocrystals and Their Utilization for Cancer Diagnosis via Magnetic Resonance Imaging*. Journal of the American Chemical Society, 2005, 127(16), 5732-5733. DOI: 10.1021/ja0422155
149. Y.-W. Li, Z.-G. Chen, J.-C. Wang, Z.-M. Zhan, *Superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging for focal hepatic lesions: systematic review and meta-analysis*. World Journal of Gastroenterology, 2015, 21(14), 4334-4344. DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4334

150. N. Lee, H. Kim, S.H. Choi, M. Park, D. Kim, H.C. Kim, Y. Choi, S. Lin, B.H. Kim, H.S. Jung, H. Kim, K.S. Park, W.K. Moon und T. Hyeon, *Magnetosome-like ferrimagnetic iron oxide nanocubes for highly sensitive MRI of single cells and transplanted pancreatic islets*. PNAS, 2011, 108(7), 2662-2667. DOI:10.1073/pnas.1016409108/-/DCSupplemental.
151. P. Martinkova, M. Brtnicky, J. Kynicky und M. Pohanka, *Iron Oxide Nanoparticles: Innovative Tool in Cancer Diagnosis and Therapy*. Advanced Healthcare Materials, 2018, 7(5). DOI: 10.1002/adhm.201700932
152. Y.X. Wang, *Current status of superparamagnetic iron oxide contrast agents for liver magnetic resonance imaging*. World Journal of Gastroenterology, 2015, 21(47), 13400-13402. DOI: 10.3748/wjg.v21.i47.13400
153. F. Schlenk, S. Werner, · M. Rabel, · F. Jacobs, C. Bergemann, · J.H. Clement, · D. Fischer, *Comprehensive analysis of the in vitro and ex ovo hemocompatibility of surface engineered iron oxide nanoparticles for biomedical applications*. Archives of Toxicology, 2017, 91(10), 3271-3286. DOI 10.1007/s00204-017-1968-z
154. Y.X. Wang und J.M. Idee, *A comprehensive literatures update of clinical researches of superparamagnetic resonance iron oxide nanoparticles for magnetic resonance imaging*. Quantitative Imaging in Medicine and Surgery, 2017, 7(1), 88-122. DOI: 10.21037/qims.2017.02.09
155. *Mineral Commodities Summaries*, U.S. Department of the Interior und U.S. Geological Survey. (<https://minerals.usgs.gov/minerals/pubs/mcs/>, Abgerufen am 29. Januar 2019)
156. H. Wigger, T. Zimmermann, and C. Pade, *Broadening our view on nanomaterials: highlighting potentials to contribute to a sustainable materials management in preliminary assessments*. Environment Systems and Decisions, 2014, 35(1), 110-128. DOI 10.1007/s10669-014-9530-5
157. C. Stötzel, H.-D. Kurland, J. Grabow, S. Dutz, E. Müller, M. Sierka und Frank A. Müller, *Control of the Crystal Phase Composition of Fe₃O₄ Nanopowders Prepared by CO₂ Laser Vaporization*. Crystal Growth & Design, 2013, 13(11), 4868-4876. DOI: 10.1021/cg4010533
158. C. Bergemann, D. Müller-Schulte, J. Oster, L. Brassard und A.S. Lübke, *Magnetic ion-exchange nano- and microparticles for medical, biochemical and molecular biological applications*. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 1999, 194(1), 45-52. DOI: 10.1016/S0304-8853(98)00554-X
159. C. Bergemann, *Magnetic particle for transport of diagnostic or therapeutic agent*. DE19624426A, 1996.
160. A.J. Cole, A.E. David, J. Wang, C.J. Galbán, H.L. Hill und V.C. Yang, *Polyethylene glycol modified, cross-linked starch-coated iron oxide nanoparticles for enhanced magnetic tumor targeting*. Biomaterials, 2011, 32(8), 2183-2193. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.11.040
161. A. Gutsch, M. Krämer, G. Michael, H. Mühlenweg, M. Pridöhl und G. Zimmermann, *Gas-Phase Production of Nanoparticles*. KONA Powder and Particle Journal, 2002, 20, 24-37. DOI: 10.14356/kona.2002008
162. H.-D. Kurland, J. Grabow und F.A. Müller, *Preparation of ceramic nanospheres by CO₂ laser vaporization (LAVA)*. Journal of the European Ceramic Society, 2011, 31(14), 2559-2568. DOI: 10.1016/j.jeurceramsoc.2011.01.010
163. C. Stotzel, H.-D. Kurland, J. Grabow und F. A. Müller, *Gas phase condensation of superparamagnetic iron oxide-silica nanoparticles--control of the intraparticle phase distribution*. Nanoscale, 2015, 7(17), 7734-7744. DOI: 10.1039/c5nr00845j
164. M. Rabel, P. Warncke, C. Grüttner, C. Bergemann, H.-D. Kurland, R. Müller, V. Dugandžić, J. Thamm, F.A. Müller, J. Popp, D. Cialla-May und D. Fischer, *Simulation of the long-term fate of superparamagnetic iron oxide-based nanoparticles using simulated biological fluids*. Nanomedicine, 2019, 14(13), 1681-1706. DOI: 10.2217/nmm-2018-0382

165. H.J. Kwon, K. Shin, M. Soh und H. Chang, *Large-Scale Synthesis and Medical Applications of Uniform-Sized Metal Oxide Nanoparticles*. Advanced Materials, 2018, 30(42), e1704290. DOI: 10.1002/adma.201870319
166. *GUIDELINE FOR ELEMENTAL IMPURITIES Q3D*. International Conference on Harmonisation ICH, 2014. (<https://www.ich.org/products/guidelines/quality/article/quality-guidelines.html>, Abgerufen am 23. September 2019).
167. V. Bach, M. Berger, M. Henßler, M. Kirchner, S. Leiser, L. Mohr, E. Rother, K. Ruhland, L. Schneider, L. Tikana, W. Volkhausen, F. Walachowicz, M. Finkbeiner, *Integrated method to assess resource efficiency – ESSENZ*. Journal of Cleaner Production, 2016, 137, 118-130. DOI: 10.1016/j.jclepro.2016.07.077
168. *Magnetic resonance imaging (MRI) exams, total 2014/1*. Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung OECD, 2014 (<http://dx.doi.org/10.1787/mri-exam-total-table-2014-1-en>, Abgerufen am 22. September 2019)
169. Barmer GEK Arztreport: *Bildgebende Diagnostik - Computer- und Magnetresonanztomographie*. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse, 2011. (<https://www.barmer.de/presse/infothek/studien-und-reports/arztberichte>, Abgerufen am 22. September 2019).
170. *Health at a Glance: Europe 2016*. OECD and European Union, 2016. DOI: 10.1787/9789264265592-en
171. J.C. Mankins, *Technology readiness assessments: A retrospective*. Acta Astronautica, 2009, 65(9-10), 1216-1223. DOI: 10.1016/j.actaastro.2009.03.058
172. *Gebrauchsinformation: Information für den Anwender Endorem®, 11,2 mg Fe/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionssuspension*. (<https://myhealthbox.eu/de/arzneimittel/endorem/261833>, Abgerufen am 31. August 2019).
173. *Gebrauchsinformation: Information für den Patienten Resovist® 0.5 mmol Fe/ml, Injektionslösung, Fertigspritze*. (<https://myhealthbox.eu/de/arzneimittel/resovist/259425>, Abgerufen am 31. August 2019).
174. *GUIDELINE ON THE SPECIFICATION LIMITS FOR RESIDUES OF METAL CATALYSTS OR METAL REAGENTS*. EMEA/CHMP/SWP/4446/2000.
175. *Gebrauchsinformation: Information für Patienten Gadovist 1,0mmol/ml Injektionslösung*. (<https://www.patienteninfo-service.de/a-z-liste/g/gadovistR-10-mmolml-injektionsloesung/>, Abgerufen am 31. August 2019).
176. *Climate Change 2013: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Fifth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change IPCC*, 2013. DOI:10.1017/CBO9781107415324.
177. J.B. Guinée, M. Gorée, R. Heijungs, G. Huppes, R. Kleijn, A. Koning, L. van Oers, A. Wegener Sleeswijk, S. Suh, H. A. Udo de Haes, H. Bruijn, R. van Duin, und M.A.J. Huijbregts, *Handbook on life cycle assessment - Operational guide to the ISO standards. I: LCA in perspective. IIa: Guide. IIb: Operational annex. III: Scientific background*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2002. ISBN 1-4020-0228-9
178. V. Bach und M. Finkbeiner, *Approach to qualify decision support maturity of new versus established impact assessment methods—demonstrated for the categories acidification and eutrophication*. The International Journal of Life Cycle Assessment, 2016, 22(3), 387-397. DOI: 10.1007/s11367-016-1164-z
179. R.K. Rosenbaum, M. Margni und O. Jolliet, *A flexible matrix algebra framework for the multimedia multipathway modeling of emission to impacts*. Environmental International, 2007, 33(5), 624-634. DOI: 10.1016/j.envint.2007.01.004

180. B.P. Weidema, *Multi-user test of the data quality matrix for product life cycle inventory data*. The International Journal of Life Cycle Assessment, 1998, 3(5), 259-265. DOI: 10.1007/bf02979832
181. L. Hopkinson, P. James, N. Lenegan, T. McGrath und M. Tait, *Energy Consumption of University Laboratories: Detailed Results from S-Lab Audits*. (<https://www.slideshare.net/LisaHopkinson/slab-energy-audits-of-he-labs-final-v15-4-7-11>, Abgerufen am 23. September 2019)
182. *Hohenloher Abzüge*, Hohenloher Spezialmöbelwerk Schaffitzel GmbH. (<https://www.yumpu.com/de/document/view/15792792/hohenloher-abzuge-hohenloher-spezialmobelwerk>, Abgerufen am 31. August 2019).
183. R. Steiner und R. Frischknecht, *Metal Processing and Compressed Air Supply*. Swiss Centre for Life Cycle Inventories, 2007.
184. C. Reuter, *Energieeffizienz in der metallverarbeitenden Industrie*, 2016 (<https://iqma-energy.de/unternehmen/downloads/>, Abgerufen am 23. September 2019)
185. K. Kellens, G.C. Rodrigues, W. Dewulf und J.R. Duflou, *Energy and Resource Efficiency of Laser Cutting Processes*. Physics Procedia, 2014, 56, 854-864. DOI: 10.1016/j.phpro.2014.08.104
186. E. Wildermuth et al., *Iron Compounds*. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 2000. DOI: 10.1002/14356007.a14_591
187. A. F. Holleman, E. Wiberg, N. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, 102. Auflage. Walter de Gruyter & Co, Berlin 2007, Seite 1653.
188. *Iron - CHEMICAL ELEMENT*. Encyclopaedia Britannica (<https://www.britannica.com/science/iron-chemical-element/Compounds>, Abgerufen am 1. September 2019).
189. C. Thieme, *Sodium Carbonates*. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 2000. DOI:10.1002/14356007.a24_299.
190. G.H. Bixler, *DEXTRAN*. Industrial and Engineering Chemistry, 1953, 45(4), 692-705. DOI: 10.1021/ie50520a018
191. V. Whiteside-Carlson und W.W. Carlson, *THE VITAMIN REQUIREMENTS OF LEUCONOSTOC FOR DEXTRAN SYNTHESIS*. Journal of Bacteriology, 1949, 58(2), 135-141.
192. A.N. de Belder, *Dextran*. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 2000. DOI: 10.1002/14356007.a08_449
193. H. Dellweg, *Biotechnologie-Grundlagen und Verfahren*. VCH Verlag, Weinheim, 1987.
194. *Yeast extract-Information for food professionals*. EURASYP, 2013.
195. J.P. de Palma Revillion, A. Brandelli und M.A.Z. Ayub, *Production of Yeast Extract from Whey using Kluyveromyces marxianus*. Braziles Archives of Biology and Technology, 2003. 46, 121-127. DOI: 10.1590/S1516-89132003000100017
196. S. Rebsdatt und D. Mayer, *Ethylene Glycol*. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 2012. DOI: 10.1002/14356007.a10_101
197. S. Böhm und M. Beth-Hübner, *Chloroformic Esters*. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 2006. DOI:10.1002/14356007.a06_559.pub2
198. M.L. Moore und F.S. Crossley, *Methyl Isothiocyanate*. Organic Syntheses, 1941, 21, 81. DOI: 10.15227/orgsyn.021.0081
199. K. Eller, E. Henkes, R. Rossbacher und H. Höke, *Amines, Aliphatic*. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 2002. DOI: 10.1002/14356007.a02_001

200. S.F. Hansen, A. Baun und A.-J. Keld, *NanoRiskCat – A Conceptual Decision Support Tool*, in *NanoRiskCat – A Conceptual Decision Support Tool*. Danish Ministry of the Environment-Environmental Protection Agency, 2011.
201. S.F. Hansen, K.A. Jensen und A. Baun, *NanoRiskCat: a conceptual tool for categorization and communication of exposure potentials and hazards of nanomaterials in consumer products*. Journal of Nanoparticle Research, 2014, 16(1), 1-25. DOI 10.1007/s11051-013-2195-z
202. L.E. Sacks und P.A. Thompson, *Clear, defined medium for the sporulation of Clostridium perfringens*. Applied and Environmental Microbiology, 1978, 35(2), 405-410.
203. N.J. Shih und R.G. Labbé, *Purification and characterization of an extracellular alpha-amylase from Clostridium perfringens type A*. Applied and Environmental Microbiology, 1995, 61(5), 1776-1779.
204. T. Nakamatsu, T. Akamatsu, R. Miyajima und I. Shiio, *Microbial Production of Glucose Oxidase*. Agricultural and Biological Chemistry, 1975, 39(9), 1803-1811. DOI: 10.1080/00021369.1975.10861864
205. J. Platzek, P. Blaszkiewicz, H. Gries, P. Luger, G. Michl, A. Müller-Fahrnow, B. Radüchel und D. Sülzle, *Synthesis and Structure of a New Macrocyclic Polyhydroxylated Gadolinium Chelate Used as a Contrast Agent for Magnetic Resonance Imaging*. Inorganic Chemistry, 1997, 36, 6086-6093. DOI: 10.1021/ic970123t
206. T.J. Atkins, J.E. Richman und W.F. Oettle, *MACROCYCLIC POLYAMINES*. Organic Syntheses, 1978, 58, 86. DOI: 10.1522/orgsyn.058.0086
207. *Organikum*, 23. Edition. Wiley VCH Verlag GmbH, Weinheim 2009, Seite 664.
208. H.-J. Althaus, R. Hirsch und M. Osses, *Ecoinvent Report No. 8 - Life Cycle Inventories of Chemicals - Data v2.0*. Swiss Centre for Life Cycle Inventories, 2007.
209. K. Eller, E. Henkes, R. Rossbacher und H. Höke, *Amines, Aliphatic*. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 2002. DOI: 10.1002/14356007.a02_001
210. *Organikum*, 23. Edition. Wiley VCH Verlag GmbH, Weinheim 2009, Seite 369.
211. P. Pässler et al., *Acetylene*. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 2011. DOI:10.1002/14356007.a01_097.pub4
212. *Organikum*, 23. Edition. Wiley VCH Verlag GmbH, Weinheim, 2009. Seite 476.
213. N. Prileschajew, *Oxydation ungesättigter Verbindungen mittels organischer Superoxyde*, Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 1909, 42, 4811. DOI: 10.1002/cber.190904204100
214. H. Gräffe et al., *Butanediols, Butenediol, and Butynediol*. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 2000. DOI:10.1002/14356007.a04_455
215. W. Reppe, *Äthinylierung*. Justus Liebig's Annalen der Chemie, 596, 1-4.. DOI: 10.1002/jlac.19555960102
216. H. W. Richardson, *Copper Compounds*. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 2000. DOI: 10.1002/14356007.a07_567
217. A. F. Holleman, E. Wiberg und N. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie*, 102. Auflage. Walter de Gruyter & Co, Berlin 2007, Seite 827.
218. G. Oberdorster et al., *Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy*. Particle and Fibre Toxicology, 2005, 2(1), 1-35. DOI:10.1186/1743-8977-2-8
219. *Umwelterklärung 2017* - Gendorf Chemiepark.

220. H.-J. Althaus, R. Hischier und M. Osses, *Life Cycle Inventories of Chemicals*. Swiss Centre for Life Cycle Inventories, 2007.
221. *Umwelterklärung 2014- Für die deutschen Standorte Ulm, Weiler und Blaubeuren*. Teva Pharmaceutical Industries Limited, 2014.
222. W. Kugler, *Einführung eines wasser- und energieeffizienten Dampfsterilisators*. Vorhaben-Nr.: 20203 / UBA-Az.: 70441-1/17, Fluoron GmbH, 2013.
223. <http://www.agenda21-treffpunkt.de/daten/Endenergie.htm>, Abgerufen am 1. September 2019
224. *Medrad MRXperion Injection System*. (<https://radiology.bayer.com/products-and-services/mri/devices/medrad-mrxperion-mr>, Abgerufen am 1. September 2019)
225. Clarson, Gegensprechanlage (<http://www.clarson.de/>, Abgerufen am 1. September 2019)
226. Eisenoxide (einatembare Fraktion) [MAK Value Documentation in German language, 2011] (<https://doi.org/10.1002/3527600418.mb0209fst0051>, Abgerufen am 1. September 2019)
227. http://www.chemicell.com/products/Magnetic_Nanoparticle/Magnetic_Nanoparticles.html, Abgerufen am 1. September 2019
228. B. Yatsalo, V. Didenko, S. Gritsyuk und T. Sullivan, *Decerns: A Framework for Multi-Criteria Decision Analysis*. International Journal of Computational Intelligence Systems, 2015, 8(3), 467-489. DOI: 10.1080/18756891.2015.1023586
229. R. Jin¹, B. Lin, D. Li und H. Ai, *Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for MR imaging and therapy: design considerations and clinical applications*. Current Opinion in Pharmacology, 2014, 18, 18-27. DOI: 10.1016/j.coph.2014.08.002
230. R. Ludwig, M. Stapf, S. Dutz, R. Müller, U. Teichgräber und I. Hilger, *Structural properties of magnetic nanoparticles determine their heating behavior - an estimation of the in vivo heating potential*. Nanoscale Research Letters, 2014, 9(1), 602. DOI: 10.1186/1556-276X-9-602
231. J.D. Clogston und A.K. Patri, *Zeta Potential Measurement*, in *Characterization of Nanoparticles Intended for Drug Delivery, Characterization of Nanoparticles Intended for Drug Delivery*. Humana Press, 2011, 63-70. DOI: 10.1007/978-1-60327-198-1_6
232. T. Hülser, *Strukturelle und magnetische Eigenschaften von Eisenkarbid- und Eisenoxid-Nanopartikeln*. Fakultät für Naturwissenschaften, Universität Duisburg-Essen, 2003.
233. A.G. Kolhatkar, A.C. Jamison, D. Litvinov, R.C. Willson und T. Randall Lee, *Tuning the magnetic properties of nanoparticles*. International Journal of Molecular Sciences, 2013, 14(8), 15977-6009. DOI: 10.3390/ijms140815977
234. N. Lee und T. Hyeon, *Designed synthesis of uniformly sized iron oxide nanoparticles for efficient magnetic resonance imaging contrast agents*. Chemical Society Review, 2012, 41(7), 2575-89. DOI: 10.1039/c1cs15248c
235. L. Li, W. Jiang, K. Luo, H. Song, F. Lan, Y. Wu und Z. Gu, *Superparamagnetic iron oxide nanoparticles as MRI contrast agents for non-invasive stem cell labeling and tracking*. Theranostics, 2013, 3(8), 595-615. DOI: 10.7150/thno.5366
236. H.B. Na, I.C. Song und T. Hyeon, *Inorganic Nanoparticles for MRI Contrast Agents*. Advanced Materials, 2009, 21(21), 2133-2148. DOI: 10.1002/adma.200802366
237. H.Y. Lee et al., *Synthesis and characterization of PVP-coated large core iron oxide nanoparticles as an MRI contrast agent*. Nanotechnology, 2008, 19(16): p. 165101. DOI:10.1088/0957-4484/19/16/165101
238. Y.Wang, Y. Woon, Y. Chen, B. Shuter, J. Yi, J. Ding, S.-C. Wang und S.-S. Feng, *Formulation of Superparamagnetic Iron Oxides by Nanoparticles of Biodegradable Polymers for Magnetic Resonance Imaging*. Advanced Functional Materials, 2008, 18(2), 308-318. DOI: 10.1002/adfm.200700456

239. D.A. Andrews und P.S. Low, *Role of red blood cells in thrombosis*. Current Opinion in Hematology, 1999, 6(2), 76.
240. M. Rezaee, L. Gholami, M. Seddighi Gildeh, M. Ramezani und R.K. Oskuee, *Charge reduction: an efficient strategy to reduce toxicity and increase the transfection efficiency of high molecular weight polyethylenimine*. Journal of Pharmaceutical Investigation, 2019, 49(1), 105-114. DOI: 10.1007/s40005-018-0388-2
241. G. Oberdörster, E. Oberdörster und J. Oberdörster, *Nanotoxicology: An Emerging Discipline Evolving from Studies of Ultrafine Particles*. Environmental Health Perspectives, 2005, 113, 823-839.
242. *Düngemittel*. Umweltbundesamt UBA, 2017 (<https://www.umweltbundesamt.de/themen/boden-landwirtschaft/umweltbelastungen-derlandwirtschaft/duengemittel>, Abgerufen am 2. September 2019).
243. *Nährstoffeinträge aus der Landwirtschaft und Stickstoffüberschuss*. Umweltbundesamt UBA, 2019 (<https://www.umweltbundesamt.de/daten/landforstwirtschaft/naehrstoffeintraege-aus-der-landwirtschaft>, Abgerufen am 2. September 2019).
244. J.E. Richman und T.J. Atkins, *Nitrogen analogs of crown ethers*. Journal of the American Chemical Society, 1974, 96(7), 2268-2270. DOI: 10.1021/ja00814a056
245. H. Zimmermann und R. Walz, *Ethylene*. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 2007. DOI: 10.1002/14356007.a10_045.pub2
246. D. Pennington, P. Crettaz, A. Tauxe, L. Rhomberg, K. Brand und O. Jolliet, *Assessing Human Health Response in Life Cycle Assessment Using ED10s and DALYs: Part 2—Noncancer Effects*. Risk Analysis, 2002, 22(5), 947-963. DOI: 10.1111/1539-6924.00263
247. *Recycling Rates of Metals - A status report*. United Nations Environment Programm, 2011.
248. *The Californian Rare Earths Mine Caught Between Trump and China*. Bloomberg News, 2018 (<https://www.bloomberg.com/news/articles/2018-09-27/the-californian-rare-earths-mine-caught-between-trump-and-china>, Abgerufen am 20. September 2019).
249. L. Gomez, V. Sebastian, S. Irusta, A. Ibarra, M. Arrueboab und J. Santamaria, *Scaled-up production of plasmonic nanoparticles using microfluidics: from metal precursors to functionalized and sterilized nanoparticles*. Lab Chip, 2014, 14(2), 325-332. DOI: 10.1039/c3lc50999k
250. *Open access infrastructure for a pilot line of nanoparticles and nanocomposites* (<https://www.nanowerk.com/nanotechnology-news/newsid=43352.php>, Abgerufen am 5. September 2019)
251. N. Meulendijks, R. van Ee, R. Stevens, M. Mourad, M. Verheijen, N. Kambly, R. Armenta und P. Buskens, *Flow Cell Coupled Dynamic Light Scattering for Real-Time Monitoring of Nanoparticle Size during Liquid Phase Bottom-Up Synthesis*. Applied Sciences, 2018, 8(1), 108. DOI: 10.3390/app8010108
252. G.J.A. van Groenestijn, N.M.M. Meulendiiks, A.W.F. Volker, P.L.M.J. van Neer und P.J.P. Buskens, *Real-Time Monitoring of Size and Concentration of Nanoparticles Inside a Reactor Using Ultrasound*. IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS), 2018. DOI: 10.1109/ULTSYM.2018.8580198
253. <http://www.awst.com/products-pilot-scale-cgmp-compliant-ultracentrifuge.htm>, Abgerufen am 5. September 2019
254. M. Franzreb, *Magnettechnologie in der Verfahrenstechnik wässriger Medien*. DOI: 10.5445/IR/200055719
255. A. Flegler, M. Schneider, J. Prieschl, R. Stevens, T. Vinnayd und K. Mande, *Continuous flow synthesis and cleaning of nano layered double hydroxides and the potential of the route to adjust*

- round or platelet nanoparticle morphology*. RSC Adv., 2016, 6(62), 57236-57244. DOI: 10.1039/c6ra09553d
256. J. Pietschmann, *Industrielle Pulverbeschichtung: Grundlagen, Anwendungen, Verfahren*. Vieweg+Teubner Verlag, 2013.
257. T. Eules, *Prozessoptimierung durch Prozessverlinkung*. TechnoPharm, 2011, 1(1), 54-58.
258. T. Eules, *Die perfekte Kombination: Pulver fördern und dosieren*. TechnoPharm, 2015, 5(2), 78-82.
259. J. Emmrich, *Ein Beitrag zum technologischen Konzept, zur Funktion und Berechnung hybrider Filterzyklone für die Partikelabscheidung aus Gasen*. Technische Universität Chemnitz, Chemnitz: Universitätsverlag der Technischen Universität Chemnitz, 2014.
260. K. Wegner, B. Schimmöller, T. Bénédicte, R. Claudio und N. Tata, *Pilot Plants for Industrial Nanoparticle Production by Flame Spray Pyrolysis*. KONA Powder and Particle Journal, 2011, 29, 251-265. DOI: 10.14356/kona.2011025
261. *RICHTLINIE 67/548/EWG*. Europäische Wirtschaftsgemeinschaft, 1967: Amtsblatt Nr P 196.
262. <https://www.watson-marlow.com/us-en/wmftg/product/flexicon-aseptic-filling-solutions/>, Abgerufen am 20. September 2019
263. <https://www.medpex.de/endorem-infusionsloesungskonzentrat-p7140537>, Abgerufen am 1. September 2019
264. *10 Jahre Forschung zu Risikobewertung, Human- und Ökotoxikologie von Nanomaterialien - Statuspapier des DECHEMA/VCI-Arbeitskreises „Responsible Production and Use of Nanomaterials“*. DECHEMA, 2011. ISBN: 978-3-89746-125-3
265. L. Wu, A. Mendoza-Garcia, Q. Li und S. Sun, *Organic Phase Syntheses of Magnetic Nanoparticles and Their Applications*. Chemical Reviews, 2016, 116(18), 10473-10512. DOI: 10.1021/acs.chemrev.5b00687
266. Böhm, F., *Charakterisierung und Bewertung des Umweltverhaltens von medizinischen Eisenoxid-Nanopartikeln*. Biologisch-Pharmazeutische Fakultät, Friedrich-Schiller-Universität Jena, 2016.
267. T.F. Greten et al., *Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 2013, 51(11), 1269-1326. DOI: 10.1055/s-0033-1355841
268. J.F. Schultz, J.D. Bell, R.M. Goldstein, J.A. Kuhn und T.M. McCarty, *Hepatic Tumor Imaging Using Iron Oxide MRI: Comparison With Computed Tomography, Clinical Impact, and Cost Analysis*. Annals of Surgical Oncology, 1999, 6(7), 691-698. DOI: 10.1007/PL00021736
269. D. Kralisch et al., *ROADMAP FOR SUSTAINABILITY ASSESSMENT IN EUROPEAN PROCESS INDUSTRY*. Friedrich-Schiller-University Jena 2016.
270. H.M. Rietveld, *The Rietveld Method: A Retrospection*, Zeitschrift für Kristallographie Crystalline Materials, 2010. DOI: 10.1524/zkri.2010.1356
271. M. Hanesch, *Raman spectroscopy of iron oxides and (oxy)hydroxides at low laser power and possible applications in environmental magnetic studies*. Geophysical Journal International, 2009, 177(3), 941-948. DOI: 10.1111/j.1365-246X.2009.04122.x
272. A. Wang, L.A. Haskin und B.L. Jolliff, *Characterization of Mineral Products of Oxidation and Hydration by Laser Raman Spectroscopy - Implications for In Situ Petrologic Investigation on the Surface of Mars*. 29th Annual Lunar and Planetary Science Conference, March 16-20, 1998, Houston, TX, abstract no. 1819, 1998.
273. M.R. Marques, R. Loebenberg und M. Almukainzi, *Simulated biological fluids with possible application in dissolution testing*. Dissolution Technologies, 2011;18,15-28. DOI: 10.14227/DT180311P15

274. W. Stopford, J. Turner, D. Cappellini und T. Brock, *Bioaccessibility testing of cobalt compounds*. Journal of Environmental Monitoring, 2003;5, 675–680. DOI: 10.1039/B302257A
275. A.S. Arbab, L.B. Wilson, P. Ashari, E.K. Jordan, B.K. Lewis, J.A. Frank, *A model of lysosomal metabolism of dextran coated superparamagnetic iron oxide (SPIO) nanoparticles: implications for cellular magnetic resonance imaging*. NMR in Biomedicine, 2005, 18(6), 383–389. DOI: 10.1002/nbm.970
276. M. Bauer, C. Lautenschläger, K. Kempe und L. Tauhardt, *Poly(2-ethyl-2-oxazoline) as Alternative for the Stealth Polymer Poly(ethylene glycol): Comparison of in vitro Cytotoxicity and Hemocompatibility*. Macromolecular Bioscience, 2012, 12(7), 986–998. DOI: 10.1002/mabi.201200017
277. *ASTM F756-13, standard practice for assessment of hemolytic properties of materials*. DOI:10.1520/F0756-13
278. M. Ogris, S. Brunner, S. Schuller, R. Kircheis und E. Wagner, *PEGylated DNA/transferrin-PEI complexes: reduced interaction with blood components, extended circulation in blood and potential for systemic gene delivery*. Gene Therapy, 1999, 6, 595–605.
279. V. Hamburger und H.L. Hamilton, *A series of normal stages in the development of the chick embryo*. Developmental Dynamics, 1992, 195, 231–272. DOI:10.1002/aja.1001950404.
280. *ICCVAM test method evaluation report: appendix G-ICCVAM recommended HET-CAM test method protocol*. National Institute of Environmental Health Sciences and National Institutes of Health, 2010.
281. I. McGill, *Rare Earth Elements*. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 2000. DOI: 10.1002/14356007.a22_607
282. P. Charusiri, C. Sutthirat und V. Daorerk, *Introduction to Rare – Earth Metal Resources in Thailand*. ICMR 2009 Keynote Session.
283. *The Global Enabling Trade Report 2016*. World Economic Forum and Global Alliance for Trade Facilitation (<http://reports.weforum.org/global-enabling-trade-report-2016/>, Abgerufen am 23. September 2019).
284. *The Worldwide Governance Indicators, 2017 Update* (www.govindicators.org)
285. T. Jackson und K.P. Green, *Fraser Institute Annual Survey of Mining Companies 2016*. Fraser Institute, 2017.
286. *MINERAL COMMODITY SUMMARIES 2015*. U.S. Geological Survey, Reston, Virginia: 2015. (<https://minerals.usgs.gov/minerals/pubs/mcs/>, Abgerufen am 29. Januar 2019)
287. *MINERAL COMMODITY SUMMARIES 2014*. U.S. Geological Survey, Reston, Virginia: 2014. (<https://minerals.usgs.gov/minerals/pubs/mcs/>, Abgerufen am 29. Januar 2019)
288. *MINERAL COMMODITY SUMMARIES 2013*. U.S. Geological Survey, Reston, Virginia: 2013. (<https://minerals.usgs.gov/minerals/pubs/mcs/>, Abgerufen am 29. Januar 2019)
289. *MINERAL COMMODITY SUMMARIES 2012*. U.S. Geological Survey, Reston, Virginia: 2012. (<https://minerals.usgs.gov/minerals/pubs/mcs/>, Abgerufen am 29. Januar 2019)
290. *MINERAL COMMODITY SUMMARIES 2011*. U.S. Geological Survey, Reston, Virginia: 2011. (<https://minerals.usgs.gov/minerals/pubs/mcs/>, Abgerufen am 29. Januar 2019)

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich,

dass die von mir vorgelegte Arbeit durch meine Person selbständig und nur unter Verwendung der aufgeführten Hilfsmittel und Literatur angefertigt wurde. Die Stellen, die anderen Werken dem Wortlaut oder dem Sinn nach entnommen wurden, habe ich in jedem einzelnen Fall durch die Angabe der Quelle, auch der benutzten Sekundärliteratur, als Entlehnung kenntlich gemacht.

Ich habe weder die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen noch unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen in Zusammenhang mit dem Inhalt meiner Dissertation an Dritte erbracht.

Die vorliegende Dissertation habe ich ausschließlich an der Friedrich-Schiller-Universität Jena als Prüfungsarbeit eingereicht, wo mir die Promotionsordnung der Biologisch-Pharmazeutischen Fakultät bekannt ist.

Peter Weyell

Jena, 24. September 2019

